



Səhiyyə Nazirliyi  
Farmakoloji və Farmakopeya  
Ekspert Şurasının sədri

\_\_\_\_\_ E.M.Ağayev

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2017-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

**ANORO** inhalyasiya üçün dozalanmış toz  
ANORO®

### **Tərkibi**

*Təsiredici maddələr:* 1 dozanın tərkibində 55 mikroqram umeklidinium (65 mikroqram umeklidinium bromidə ekvivalent) və 22 mikroqram vilanterol (trifenatat kimi) vardır. Bu, dərmanın paylanmadan əvvəl olan dozası ilə uyğunlaşır (62,5 mikroqram umeklidinium (74,2 mikroqram umeklidinium bromidə ekvivalent) və 25 mikroqram vilanterol (trifenatat kimi)).

*Köməkçi maddələr:* laktoza monohidrat (süd şəkəri) (hər dozada 25 milliqram laktoza monohidrat var), maqnezium-stearat

### **Təsviri**

Açıq boz rəngli inhalyatordur. Ellipta inhalyatoruna iki blister daxildir ki, hər birinin içərisində ağ toz vardır.

### **Farmakoterapevtik qrupu**

Tənəffüs yollarının obstruktiv xəstəlikləri üçün dərmanlar, antixolinergik dərmanlarla kombinasiyada adrenergik dərmanlar.

**ATC kodu:** R03AL03.

### **Farmakoloji xüsusiyyətləri**

#### ***Farmakodinamikası***

#### ***Təsir mexanizmi***

Umeklidinium/vilanterol muskarin reseptorlarının uzunmüddətli təsirə malik antaqonistləri ilə uzunmüddətli təsirə malik beta<sub>2</sub>-adrenergik aqonistlərin inhalyasiya yolu ilə istifadə olunan kombinə edilmiş preparatıdır. İnhalasiyadan sonra hər iki komponent tənəffüs yollarına yerli təsir göstərir və fərqli təsir mexanizmləri ilə bronxların genişlənməsinə səbəb olur.

#### ***Umeklidinium***

Umeklidinium muskarin reseptorlarının uzunmüddətli təsirə malik antaqonistidir (həmçinin antixolinergik də adlanır). O muskarin reseptorlarının antaqonisti olan xinukliadindir və muskarin xolinergik reseptorları ilə bağlı aktivliyə malikdir. Umeklidinium nəfəs yollarının sayə əzələsi üzərində muskarin asetilxolin reseptorları ilə asetilxolinin birləşməsinə inhibə etməklə bronx genişləndirici təsir göstərir. O, *in vitro* M<sub>3</sub>-muskarin reseptorlarının alt tipinin aşağı geridönmə bacarığını və *in vivo* prelinik şəraitdə birbaşa ağciyərlərdə istifadə edildikdə uzunmüddətli təsir nümayiş etdirir.

## **Vilanterol**

Vilanterol beta<sub>2</sub>-adrenergik reseptorların uzunmüddətli təsirə malik, selektiv aqonistidir (beta<sub>2</sub>-aqonist).

Vilanterol daxil olmaqla beta<sub>2</sub>-aqonistlərin farmakoloji təsirləri hüceyrədaxili adenilatsiklaza-nın stimullaşması ilə əlaqədardır. Adenilatsiklaza adenosin trifosfatın (ATF) siklik 3', 5'-adenosin monofosfata (AMF) çevrilməsini sürətləndirən fermentdir. AMF səviyyəsinin artması bronxial əzələnin gərginlikdən azad olmasına və hüceyrələrdən, xüsusilə tosqun hüceyrələrdən mediatorların inhibə olunmasına səbəb olur.

### **Farmakodinamik təsirləri**

Plasebo ilə nəzarət olunan bir tədqiqatda plasebo ilə müqayisədə *ANORO* preparatının 1 gün ərzində ilk dozasının qəbulundan sonra 15-ci dəqiqədə FEV<sub>1</sub> 0.11 L (p<0.001) artmışdı. 1 gün ərzində dozadan sonrakı 6 saat ərzində başlanğıc nöqtədən maksimal FEV<sub>1</sub> səviyyəsinə qədər olan dəyişiklik *ANORO* ilə 0.27 l (24-cü həftədə - 0.32 l), plasebo qrupunda isə 1-ci gün ərzində 0.11 l, 24-cü həftədə isə 0.10 l idi.

### **Ürək-damar sisteminə təsiri**

10 gün ərzində 103 sağlam könüllü şəxsin gündə bir dəfə 125/25 mikroqram və ya 500/100 mikroqram umeklidinium/vilanterol qəbul etdiyi və plasebo və moksiflokasin ilə nəzarət olunan tədqiqatda umeklidinium/vilanterolun QTc intervalına olan təsiri qiymətləndirildi. QTc intervalı uzanmalarında maksimal fərq (Fridericia metodundan istifadə, QTcF) 125/25 mikroqram umeklidinium/vilanterolun qəbulundan 10 dəqiqə sonra 4,3 (90% CI=2,2-dən 6,4-ə kimi) millisaniyə, 500/100 mikroqram umeklidinium/vilanterolun qəbulundan 30 dəqiqə sonra isə 8.2 (90% CI=6,2-dən 10,2-ə kimi) millisaniyə idi. QTc intervalına (Friderik metodundan istifadə, QTcF) heç bir klinik əhəmiyyətli təsir müşahidə olunmadı.

Əlavə olaraq, 12 aya qədər davam edən, gündə bir dəfə 125/25 mikroqram umeklidinium/vilanterol qəbul edən 281 xəstənin 24 saat ərzində Holter müşahidəsi altında tutulduğu tədqiqatda umeklidinium/vilanterolun ürək ritminə heç bir klinik əhəmiyyətli təsiri müşahidə olunmadı.

### **Farmakokinetikası**

Umeklidinium və vilanterol inhalyasiya yolu ilə birlikdə qəbul olunduqda hər bir komponentin farmakokinetikası onların ayrı-ayrı qəbul edildikləri zaman müşahidə edilən farmakokinetika ilə eyni idi (*Metabolizm; Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirinə baxın*). Ona görə də, farmakokinetik məqsədlər baxımından hər bir komponent ayrı-ayrı nəzərdən keçirilməlidir.

### **Sorulması**

#### **Umeklidinium**

Sağlam könüllü şəxslərdə umeklidiniumun inhalyasiya şəklində qəbulundan sonra o 5-15 dəqiqədə maksimal konsentrasiya topladı. Inhalyasiya olunan umeklidiniumun mütləq biotransformasiyası hər dozada orta hesabla 13%-dir. Inhalyasiya olunan umeklidiniumun təkrar qəbulundan sonra, toplanma 1.5- 2 dəfə olmaqla, 7-10 gün ərzində sabit vəziyyətə nail olundu.

#### **Vilanterol**

Sağlam könüllü şəxslərdə vilanterolun inhalyasiya şəklində qəbulundan sonra o, 5-15 dəqiqədə maksimal konsentrasiya topladı. Inhalyasiya olunan vilanterolun mütləq biotransformasiyası hər dozada orta hesabla 27%-dir. Demək olar ki, ağız boşluğundan absorbsiya olunmur. Akkumulyasiyası 2.4 artmaqla, inhalyasiya olunan umeklidiniumun təkrar qəbulundan sonra 6 gün ərzində sabit vəziyyətə nail olundu.

### **Paylanması**

#### **Umeklidinium**

Sağlam şəxslərdə venadaxili qəbuldan sonra orta paylanma həcmi 86 litr idi. In vitro tədqiqatlarda plazma zülallarının insan plazması ilə birləşməsi orta hesabla 89% idi.

#### **Vilanterol**

Sağlam şəxslərdə venadaxili yeridildikdən sonra orta paylanma həcmi 165 litr idi. In vitro tədqiqatlarda plazma zülallarının insan plazması ilə birləşməsi orta hesabla 94% idi.

### **Metabolizm**

### ***Umeklidinium***

In vitro tədqiqatlar göstərdi ki, umeklidinium əsas olaraq P450 2D6 (CYP2D6) sitoxromu vasitəsi ilə metabolizmə uğrayır və o P-qlukoprotein (Pgp) daşıyıcısı üçün substratdır. Umeklidiniumun ilkin metabolik yolu oksidativdir (hidroksiləşmə, O-dealkiləşmə), hansı ki farmakoloji fəaliyyəti azalmış və ya farmakoloji aktivliyi müəyyən olunmayan metabolitlərin yaranması ilə nəticələnir. Metabolitlərə olan sistem ekspozisiyası çox aşağıdır.

### ***Vilanterol***

In vitro tədqiqatlar göstərdi ki, vilanterol əsas olaraq P450 3A4 (CYP3A4) sitoxromu vasitəsilə metabolizə olunur və o P-qlukoprotein (Pgp) daşıyıcısı üçün substratdır. Aparılan tədqiqatlarda vilanterolun oral şəkildə qəbulundan sonra plazma metabolik profilləri ilkin metabolizmlə yüksək dərəcədə əlaqəli idi. Metabolitlərə olan sistem ekspozisiyası çox aşağıdır.

### ***Digər dərmanlarla qarşılıqlı təsiri***

Sağlam könüllülər və AXOX olan xəstələrdən əldə olunan farmakokinetik məlumatlar göstərir ki, sistem ekspozisiyası ( $C_{max}$  və AUC) umeklidinium/vilanterolun birlikdə qəbulu və ya ayrı-ayrılıqda qəbulu zamanı fərqlənmir. Güclü CYP3A4 inhibitor ketokonazolun (400 mq) birlikdə qəbulu vilanterolun sistem ekspozisiyasını yüksəldir (AUC<sub>(0-t)</sub>: 65% və  $C_{max}$ : 22%). Vilanterolun sistem ekspozisiyasında olan yüksəliş ürək sürəti, qan kaliumu və QT intervalına olan sistem təsirləri ilə bağlı beta-aqonistlərdə olan yüksəliş ilə əlaqəli deyildi (Fridericia metodundan istifadə edilməklə düzəlişlər edilib).

Həm umeklidinium, həm də vilanterol P-qlukoprotein (P-gp) substratlarıdır. P-gp daşıyıcı inhibitoru olan verapamilin (gündə bir dəfə 240 mq) sabit şəraitdə umeklidinium və vilanterola olan təsiri sağlam könüllülərdə qiymətləndirilib. Verapamilin umeklidinium və ya vilanterolun  $C_{max}$ -na təsiri müşahidə olunmayıb. Umeklidiniumun AUC-da təxminən 1.4 dəfə yüksəliş olub, lakin vilanterolun AUC-da heç bir təsiri müşahidə olunmayıb.

### ***Eliminasiyası***

#### ***Umeklidinium***

Venadaxili yeridildikdən sonra plazma klirensi 151 litr/saat idi. Venadaxili yeridildikdən sonra qəbul olunan dozanın 58%-i (və ya bərpa olunan radioaktivliyin 73%-i) dozadan 192 saat sonra nəcislə xaric olundu. Qəbul olunan dozanın 22%-i (və ya bərpa olunan radioaktivliyin 27%-i) dozanın qəbul olunmasından 168 saat sonra sidiklə xaric olundu. Sağlam kişilərdə dərmanın oral şəkildə qəbulundan sonra ümumi radioaktiv maddələr dozanın qəbulundan 168 saat sonra nəcislə xaric olundu (radioaktiv dozanın 99%-i). Oral şəkildə qəbul olunan dozanın 1%-i sidiklə xaric olundu. Umeklidiniumun inhalyasiya şəklində qəbulundan sonra onun yarım parçalanma dövrü 10 gün, 19 saat idi. Dərmanın 3 və ya 4%-i dəyişilməmiş halda sidiklə xaric olundu.

#### ***Vilanterol***

Venadaxili yeridildikdən sonra vilanterolun plazma klirensi 108 litr/saatdır. Oral şəkildə qəbul olunan vilanterolun 70%-i sidiklə, 30%-i nəcislə xaric olunur. Vilanterolun ilkin xaric olunması metabolizm nəticəsində, və sonradan metabolitlərin sidik və nəcislə xaric olunması vasitəsilə baş verir. Vilanterolun 10 gün inhalyasiya şəklində qəbulundan sonra onun yarım xaricolma parçalanma dövrü, 11 saat idi.

### ***Xüsusi xəstə qrupları***

#### ***Yaşlılar***

Bu qrup insanlarda aparılan farmakokinetik analizlər göstərdi ki, AXOX-un olduğu 65 yaşdan yuxarı xəstələr və gənc xəstələrdə umeklidinium və vilanterolun farmakokinetikası eyni idi.

#### ***Böyrək pozğunluğu olan xəstələr***

Kəskin böyrək çatışmazlığının olduğu xəstələrdə umeklidinium və ya vilanterolun sistem ekspozisiyasında ( $C_{max}$  və AUC) heç bir yüksəliş müşahidə olunmadı və ağır böyrək çatışmazlığı olan və sağlam könüllülər arasında zülal birləşmələrində fərqə rast gəlinmədi.

#### ***Qaraciyər pozğunluğu olan xəstələr***

Orta dərəcəli qaraciyər pozğunluğu olan xəstələrdə umeklidinium və ya vilanterolun sistem ekspozisiyasında ( $C_{max}$  və AUC) heç bir yüksəliş müşahidə olunmadı və orta dərəcəli qaraciyər pozğunluğu olan və sağlam könüllülər arasında zülal birləşmələrində fərqə rast

gəlinmədi. Umeklidinium/vilanterol qaraciyər pozğunluğunun ağır dərəcəsinin olduğu xəstələrdə qiymətləndirilməyib.

#### ***Digər xüsusiyyətlər***

Aparılan farmokinetik analizlər göstərdi ki, yaş, irq, cins, inhalyasiya olunan kortikosteroidlərdən istifadə və çəki baxımından umeklidinium və ya vilanterol ilə bağlı heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur. CYP2D6 ilə aparılan tədqiqatlarda bəlli oldu ki, CYP2D6 genetik polimorfizmin umeklidiniumun sistem ekspozisiyasına klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir təsiri yoxdur.

#### ***Klinikayaqədərki təhlükəsizlik barədə məlumatlar***

Umeklidinium və vilanterol ilə aparılan tədqiqatlarda əldə olunan nəticələr ya muskarinik reseptor antaqonisti və ya beta<sub>2</sub>-aqonistinin farmakologiyası, ya da yerli qıcıqlanma ilə əlaqəli idi. Umeklidinium və vilanterolun birlikdə qəbulu hər hansı bir yeni toksikliklə nəticələnmədi. Növbəti bəyanatlar individual komponentlərlə bağlı aparılan tədqiqatları əks etdirir.

#### ***Onkogenezi/mutagenez***

Siçanlarda və siçovullarda aparılan tədqiqatlarda ( insanlarda istifadə edilən dozadan 26 və 22 dəfə yüksək olan 62.5 mikroqram umeklidiniumun qəbulu ilə) umeklidiniumun genotoksik və onkogenezi olmadığını məlum oldu.

Genetik toksikliklə bağlı aparılan tədqiqatlar göstərir ki, vilanterol insanlarda genotoksik təhlükə yaratmır. Tədqiqatlarda vilanterol diş siçovul və siçanların reproduktiv trakt və siçovullarda hipofiz vəzidə proliferativ təsirlər meydana gətirdi. Həmçinin, insan klinik ekspozisiyasından (25 mikroqram) 0.5- və ya 13 dəfə çox ekspozisiyanın olduğu siçan və siçovullarda bədxassəli şişlərdə inkişaf baş vermədi.

#### ***Reproduktiv toksiklik***

Siçovullarla aparılan tədqiqatlarda nə umeklidinium, nə də vilanterolun diş və erkəklərdə döl əmələ gətirmə qabiliyyətinə hər hansı bir yan təsirinə olmadığı müşahidə olundu.

Umeklidinium siçan və dovşanlarda teratogen deyildi. Doğuşdan əvvəl və sonra aparılan tədqiqatlarda siçovullara gündə bir dəfə dərialtı yeridilən 180 mikroqram umeklidinium anada bədən çəkisinin və qida sərfinin azalmasına gətirib çıxardı.

Vilanterol siçovullarda teratogen deyildi. Dovşanlarda aparılan inhalyasiya tədqiqatlarında vilanterol (insan klinik ekspozisiyasından 6 dəfə çox) digər beta<sub>2</sub>-aqonistlərdə müşahidə olunan eyni təsirlərə (yarıq damaq, açıq göz qapaqları, əzələrin əyilməsi) səbəb oldu. Dərialtı yeridilən vilanterolun (25 mikroqram insan klinik ekspozisiyasından 36 dəfə çox) AUC ilə bağlı təsiri müşahidə olunmadı.

#### ***Klinik tədqiqatlar***

ANORO preparatının effektivliyi və təhlükəsizliyi AXOX-un olduğu xəstələrlə aparılan 8 Faza 3 klinik tədqiqatlarda qiymətləndirildi; bura 6 ay davam edən 5 tədqiqat (DB2113361, DB2113373, DB2113360, DB2113374 və ZEP117115), 12 həftə davam edən iki tədqiqat (DB2114417 və DB2114418) və bir tədqiqat (DB2113359) daxil idi. Bu tədqiqatlarda umeklidinium/vilanterolun təhlükəsizliyi qiymətləndirildi. Tədqiqatlara gündə bir dəfə 62.5/25 mikroqram qəbul edilən ANORO və 125/25 mikroqram qəbul edilən umeklidinium/vilanterol daxil idi. 62.5/25 mikroqram ANORO preparatının effektivlik nəticələri aşağıda verilib.

#### ***Plasebo ilə nəzarət olunan tədqiqatlar***

6 aylıq tədqiqatda (DB2113373) 62.5/25 mikroqram qəbul edilən ANORO plasebo ilə müqayisədə ağciyərlərin funksiyasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli bir irəliləyiş (24 həftə ərzində baş verən dəyişiklik) meydana gətirdi (Cədvəl 1-ə baxın). Plasebo ilə müqayisədə ANORO dərman vasitəsinin bronxodilator effekti müalicənin ilk günündən açıq-aşkar müşahidə olundu və bu irəliləyiş 24 həftə ərzində saxlanıldı.

**Cədvəl 1. 24 həftə ərzində ilkin effektivlik nəticəsi (DB2113373 tədqiqatı)**

	FEV <sub>1</sub> (l) vasitəsi ilə		
			Plasebo arasındakı fərq
	Başlanğıc nöqtə (SD)	Başlanğıcdan bəri olan dəyişiklik (SE)	Müalicə fərqi (95% CI) p-dəyər
<b>Tədqiqat DB2113373</b>			
<i>ANORO</i> 62,5/25 mq OD (n= 413)	1,28 (0,56)	0,17 (0,01)	0,17 (0,13-0,21) <0,001
Plasebo (n=280)	1,20 (0,47)	0,00 (0,02)	-

Qısaltmalar: CI= etibarlılıq intervalı; FEV<sub>1</sub>= 1 saniyə ərzindəki gücləndirilmiş nəfəs vermə həcmi; L= litr; mq= mikroqram;  
n= müalicə alan şəxslərin sayı; OD= gündə bir dəfə; SD= standart sapınma; SE= standart səhv.

*ANORO* plasebo (0,24 L; p<0.001) ilə müqayisədə 24 həftə ərzində dozadan sonrakı 0-6 saat ərzində FEV<sub>1</sub>-də statistik cəhətdən əhəmiyyətli bir irəliləyiş meydana gətirdi.

24 həftə ərzində *ANORO* preparatı ilə plasebo arasında Keçici Təngnəfəslik Göstəricisində (TDI) statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərq müşahidə olundu (1.2; p<0.001). *ANORO* qəbul edən və 24 həftə ərzində TDI ilə bağlı minimal klinik fərqi ≥1 olan xəstələr 58% (226/389), plasebo qəbul edən xəstələr isə 41% (106/260) idi.

*ANORO* preparatının plaseboya nisbətən daha yaxşı nəticə göstərməsi həmçinin 24 həftə davam edən Müqəddəs Corc Tənəffüs Orqanları Sorğusunda da nümayiş olundu (-5.51; p≤0.001). Bu sorğunun nəticələrinə görə xəstəliyin əlamətlərində ≥4 azalmanın olduğu xəstələrin 49%-i (188/381) *ANORO*, 34%-i (86/254) isə plasebo qəbul etmişdi.

Əlavə olaraq, *ANORO* ilə müalicə alan xəstələr plasebo ilə müalicə alanlara nisbətən daha az salbutamol tələb etdilər (orta hesabla hər gün 0.8 püskürmə azalma baş verdi). 24 həftə davam edən tədqiqat ərzində *ANORO* (orta hesabla 36.1%) ilə müalicə alan xəstələrin əsas dərmana ehtiyacı olmadıqları günlərin sayı plasebo (21.7%) ilə müalicə alanlara nisbətən çox idi (bu nəticə ilə bağlı heç bir rəsmi statistik analiz aparılmayıb).

62.5/25 mikroqram qəbul edilən *ANORO* plaseboya nisbətən AXOX-un kəskinləşməsi riskini daha da azaltmış (Risk nisbəti 0.5, 95% CI 0.3-dən 0.8-ə qədər, risk azalması 50%, p=0.004).

#### **Tiotropium ilə müqayisəli tədqiqatlar**

ZEP117115 və DB2113360 tədqiqatlarında, 24 həftə ərzində 62.5/25 mikroqram *ANORO* dozasını qəbul edən xəstələrdə tiotropium ilə müqayisədə statistik cəhətdən daha çox irəliləyişə nail olundu (*Cədvəl 2-ə baxın*). DB2113374 tədqiqatında da, 24 həftə ərzində 62.5/25 mikroqram *ANORO* dozasını qəbul edən xəstələrdə tiotropium ilə müqayisədə statistik cəhətdən daha çox irəliləyişə nail olundu (*Cədvəl 2-ə baxın*).

**Cədvəl 2. 24 həftə ərzində ilkin effektivlik nəticələri (ZEP117115, DB2113360 və DB2113374 tədqiqatları)**

	FEV <sub>1</sub> (l) vasitəsi ilə		
			<b>Tiotropium arasındakı fərq</b>
	<b>Başlanğıc nöqtə (SD)</b>	<b>Başlanğıc dan bəri olan dəyişiklik (SE)</b>	<b>Müalicə fərqi (95% CI) p-dəyəri</b>
<b>ZEP117115 tədqiqatı</b>			
<i>ANORO</i> 62.5/25 mq OD (n=454)	1,25 (0,49)	0,21 (0,01)	0,11 (0,08 - 0,14) <0,001
Tiotropium 18 mq OD (n=451)	1,25 (0,49)	0,09 (0,01)	-
<b>DB2113360 tədqiqatı</b>			
<i>ANORO</i> 62,5/25 mq OD (n=207)	1,32 (0,53)	0,21 (0,02)	0,09 (0,04-0,14) <0,001
Tiotropium 18 mq OD (n=203)	1,29 (0,53)	0,12 (0,02)	-
<b>DB2113374 tədqiqatı</b>			
<i>ANORO</i> 62,5/25 mqOD (n=216)	1,16 (0,48)	0,21 (0,02)	0,06 (0,01- 0,11) 0,018*
Tiotropium 18 mq OD (n=215)	1,16 (0,45)	0,15 (0,02)	

Qısaltmalar: CI= etibarlılıq intervalı; FEV<sub>1</sub>= 1 saniyə ərzindəki gücləndirilmiş nəfəs vermə həcmi; L= litr; mcg= mikroqram;

n= müalicə alan şəxslərin sayı; OD=gündə bir dəfə; SD= standart sapınma; SE= standart səhv;

ZEP117115 və DB2113360 tədqiqatlarında, 24 həftə ərzində, 0-6 saat boyu *ANORO* ilə başlanğıc nöqtədən olan dəyişiklik 0.11 L, tiotropium ilə isə 0.07 L idi (hər ikisi p≤0.005).

DB2113374 tədqiqatında 24 həftə ərzində, 0-6 saat boyu *ANORO* ilə başlanğıc nöqtədən olan dəyişiklik (irəliləyiş) tiotropium ilə müqayisədə 0.10 l idi.

DB2113360 və DB2113374 tədqiqatlarında *ANORO* və tiotropium ilə müalicə alan xəstələrdə təngnəfəslikdə və sağlamlıqda (həyat keyfiyyəti) irəliləyişlər oldu. 3-cü müqayisəli tədqiqatda (ZEP117115), 24 həftə ərzində *ANORO* tiotropium ilə müqayisədə statistik cəhətdən daha yaxşı nəticə göstərdi (-2.10; p=0.006). Xəstəliyin əlamətlərində ≥4 azalmanın olduğu xəstələrin 53%-i (237/445) *ANORO*, 46%-i (196/430) isə tiotropium qəbul etmişdi.

ZEP117115 (hər gün -0.5 püskürmə;  $p<0.001$ ) və DB2113360 (hər gün -0.7 püskürmə;  $p=0.022$ ) tədqiqatlarında 1-24 həftə ərzində salbutamoldan istifadəni azaldan xəstələrin sayı tiotropiuma nisbətən *ANORO* qəbul edən xəstələrdə daha çox idi.

ZEP117115, DB2113360 və DB2113374 tədqiqatlarında tiotropiuma (müvafiq olaraq 13.3%, 11.7% və 13.4%) nisbətən *ANORO* (müvafiq olaraq 21.5%, 18.6% və 17.6%) istifadə edən xəstələrdə əsas dərmana ehtiyacı olduqları günlərin sayında azalma baş verdi (bu nəticələrlə bağlı heç bir rəsmi analiz aparılmayıb).

ZEP117115 tədqiqatında 62.5/25 mikroqram qəbul edilən *ANORO* tiotropiuma nisbətən AXOX-un kəskinləşməsi riskini daha da azaltdı (Risk əmsali 0.5, 95% CI 0.3 --dən 1.0-a kimi, risk azalması 50%,  $p=0.044$ ).

### ***Davamlılığın araşdırıldığı 3 aylıq köməkçi tədqiqatlar***

12 həftə davam edən iki tədqiqatlarda hiperinflasiyalı (funksional qalıq həcm  $>120\%$ ) AXOX olduğu xəstələrdə davamlılıq yerləş testi vasitəsilə qiymətləndirildi.

DB2114418 tədqiqatında 62.5/25 mikroqram *ANORO* qəbul edilən plasebo ilə müqayisədə 12 həftə ərzində (69.4 saniyə ( $p=0.003$ )) dozanın qəbul olunmasından 3 saat sonra davamlılıqla bağlı mühüm irəliləyişlər meydana gətirdi ( $p=0.003$ ). Plasebo ilə müqayisədə davamlılıqda olan irəliləyiş 2 gün ərzində müşahidə olundu və 6-12 həftə ərzində saxlanıldı. İkinci tədqiqatda (DB2114417) 62.5/25 mikroqram qəbul edilən *ANORO* plasebo ilə müqayisədə davamlılıqla bağlı statistik cəhətdən mühüm bir fərq nümayiş etdirmədi (21.9 saniyə;  $p>0.05$ ).

DB2114418 tədqiqatında plasebo ilə müqayisədə *ANORO* 12 həftə ərzində xəstələrdə mühüm irəliləyişlər meydana gətirdi ( $p<0.001$ ) və statistik cəhətdən əhəmiyyətli olan bu irəliləyişlər (ağciyərlərin həcmində dəyişiklik) plasebo ilə müqayisədə dozanın qəbulundan 3 saat sonra baş verdi (nəfəs alma həcmi: müvafiq olaraq 0.24 l və 0.32 l, qalıq həcmi: müvafiq olaraq -0.47 l və -0.64 l, funksional qalıq həcmi: müvafiq olaraq -0.35 l and -0.52 l; hamısı  $p<0.001$ ). DB2114417 tədqiqatında plasebo ilə müqayisədə *ANORO* 12 həftə ərzində xəstələrdə mühüm irəliləyişlər meydana gətirdi ( $p<0.001$ ) və statistik cəhətdən əhəmiyyətli olan bu irəliləyişlər (ağciyərlərin həcmində dəyişiklik) plasebo ilə müqayisədə dozanın qəbulundan 3 saat sonra baş verdi (nəfəs alma həcmi: müvafiq olaraq 0.20 l və 0.24 l, qalıq həcmi: müvafiq olaraq -0.29 l və -0.35 l, funksional qalıq həcmi: müvafiq olaraq -0.24 l and -0.30 l).

### **İstifadəsinə göstərişlər**

*ANORO* ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (AXOX) ilə əlaqəli simptomları yüngülləşdirmək məqsədilə bronxodilatator müalicəsində yardımçı kimi təyin olunur.

### **Əks göstərişlər**

Preparatın komponentlərindən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.

*ANORO* süd şəkərinə ağır allergiyası olan şəxslərə əks göstərişdir.

### **Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri**

*ANORO* dərman vasitəsinin astmalı xəstələrdə istifadəsi tədqiq olunmayıb və bu xəstə qrupunda onun istifadəsi tövsiyə olunmur.

*ANORO* AXOX-ın müalicəsində dəstəkləyici müalicə kimi təyin olunur. O, kəskin bronxospazmın müalicəsi zamanı ilkin terapiya kimi kəskin simptomlardan azad olmaq üçün istifadə edilməməlidir. Kəskin simptomlar inhalyasiya olunan qısa təsirə malik bronxodilatatorlar vasitəsilə müalicə olunmalıdır. Simptomlardan azad olmaq üçün qısamüddətli təsirə malik bronxodilatatorlardan istifadənin artırılması vəziyyətin pisləşməsini göstərir və həmin xəstələr həkim tərəfindən yoxlanmalıdır.

Digər inhalyasiya müalicələrində olduğu kimi, *ANORO* dərman vasitəsinin qəbulu paradoksal bronxospazm yarada bilər ki, bu da həyatı təhlükəli ola bilər. Əgər paradoksal bronxospazm meydana gələrsə, *ANORO* ilə müalicə dayandırılmalı və lazım gələrsə alternativ müalicə tətbiq olunmalıdır.

*ANORO* da daxil olmaqla muskarin reseptor antaqonistləri və simpatomimetik dərman vasitələrinin qəbulundan sonra ürək-damar sistemində pozğunluqlar (ürək aritmiyası, məsələn, səyriyici aritmiya və taxikardiya) müşahidə oluna bilər. Ona görə də, *ANORO* kəskin ürək-damar xəstəlikləri olan insanlarda ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

*ANORO* anti-muskarinik təsiri ilə əlaqədar olaraq qapalıbucaqlı qlaukoma və ya sidik ləngiməsi olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

### **Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri**

#### ***Beta-blokatorlar ilə qarşılıqlı təsiri***

Beta-adrenergik blokatorlar vilanterol kimi beta<sub>2</sub>-aqonistlərin təsirini zəiflədə və ya antaqonizə edə bilər. Qeyri-selektiv və ya selektiv beta-adrenergik blokatorların birlikdə istifadəsindən qaçılmalıdır.

#### ***CYP3A4 inhibitorları ilə qarşılıqlı təsiri***

*ANORO* preparatının komponenti olan vilanterol qaraciyər və mədə-bağırsaq traktında CYP3A4 vasitəsi ilə ilkin metabolizmə uğrayır.

CYP3A4 inhibitorları (ketakonozol) ilə birlikdə qəbul olunduqda diqqətli olunmalıdır, çünki, vilanterolun sistem ekspozisiyası arta, bu da yan təsirlərin artmasına gətirib çıxara bilər (*Farmakokinetikaya baxın*).

### **Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi**

Hamilə qadınlarda *ANORO* preparatının istifadəsi ilə bağlı çox az məlumat var. Heyvanlarda aparılan tədqiqatlar göstərib ki, vilanterolun qəbulundan sonra (inhalyasiya yolu ilə) reproduktiv toksiklik meydana çıxır (*Klinikaya qədərki təhlükəsizlik barədə məlumatlara baxın*). *ANORO* yalnız anaya verilən faydanın döl və ya uşağa ola biləcək mümkün riskdən daha böyük olduğu təqdirdə hamiləlik dövründə istifadə oluna bilər.

Umeklidinium və ya vilanterolun insan südünə keçib keçməməsi məlum deyil. Baxmayaraq ki, digər beta<sub>2</sub>-aqonistlər insan südündə aşkar olunur. Ana südü ilə qidalanan yenidoğulmuşlar/körpələrə ola biləcək risk istisna olunmamalıdır.

Südəmər uşağa olan risk anaya olan faydadan üstün olarsa, *ANORO* dərman vasitəsini qəbul etməyi dayandırmaq və ya uşağa süd verməyi dayandırmaqla bağlı qərar verilməlidir.

#### ***Döl əmələ gətirmə qabiliyyətinə təsiri***

*ANORO* preparatının insanlarda döl əmələ gətirmə qabiliyyətinə olan təsiri ilə bağlı heç bir məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar göstərir ki, umeklidinium və ya vilanterolun döl əmələ gətirmə qabiliyyətinə heç bir təsiri yoxdur (*Klinikaya qədərki təhlükəsizlik barədə məlumatlara baxın*).

### **Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**

*ANORO* preparatının mühakimə, hərəkət və ya idrak bacarığı tələb edən işlərin həyata keçirilməsi qabiliyyətinə hər hansı bir təsirinin olub-olmaması ilə bağlı heç bir araşdırılma aparılmayıb.

### **İstifadə qaydası və dozası**

*ANORO* yalnız oral inhalyasiya üçün nəzərdə tutulmuşdur.

*ANORO* hər gün eyni vaxtda gündə bir dəfə istifadə olunmalıdır.

#### ***Böyüklərdə***

Tövsiyə olunan və maksimal doza *ANORO* preparatının bir inhalyasiyasıdır (gündə bir dəfə 62,5/25 mikrogram)

#### ***Uşaqlarda***

Bu məhsul ilə bağlı göstərişlərə uyğun olaraq onun 18 yaşdan aşağı xəstələrdə istifadəsi uyğun deyil.

#### ***Yaşlılarda***

65 yaşdan yuxarı xəstələrdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur (*Farmakodinamika – Xüsusi xəstə qruplarına baxın*).

#### ***Böyrək pozğunluğu olan xəstələrdə istifadəsi***

Böyrək pozğunluğu olan xəstələrdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur (*Farmakodinamika – Xüsusi xəstə qruplarına baxın*).

#### ***Qaraciyər pozğunluğu olan xəstələrdə istifadəsi***



Yüngül və orta dərəcəli qaraciyər pozğunluğu olan xəstələrdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur. Ağır qaraciyər pozğunluğu olan xəstələrdə *ANORO* tədqiq olunmayıb (*Farmakodinamika – Xüsusi xəstə qruplarına baxın*).

### ***Dərman uyusmazlığı***

Hər hansı bir uyusmazlıq müəyyən edilməyib.

### ***İstifadə ilə bağlı göstərişlər***

Ellipta inhalyatorunu ilk dəfə istifadə edərkən onun işləyib-isləmədiyini yoxlamaq və xüsusi istifadə məqsədilə onu hazırlamaq lazım deyil. Sadəcə aşağıdakı göstərişlərə əməl edin.

***Rütubətdən qorumaq məqsədilə inhalyator xüsusi paket ilə paketlənir.***

***Bu paketi atın – onu inhalyasiya etməyin və ya yeməyin.***

***İnhalyatoru paketindən çıxardıqda o bağlı vəziyyətdə olacaq. Dərman dozasını inhalyasiya etməyə hazır olana qədər onu açmayın.***

***İnhalyatorun “atılma” tarixini təqdim olunmuş etiketin üzərində qeyd edin. “Atılma” tarixi paketin açılma tarixindən 6 ay sonrakı tarixdir. Bu tarixdən sonra inhalyator istifadə olunmalı deyil.***

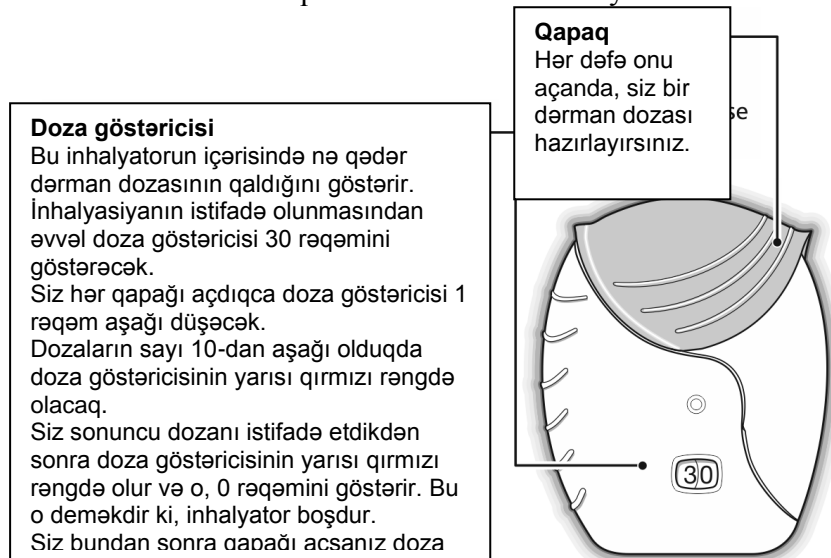
30 dozalıq (30 gün təmin edir) Ellipta inhalyatoru ilə bağlı aşağıda verilən göstərişlər həmçinin 7 dozalıq (7 gün təmin edir) Ellipta inhalyatoruna da aiddir.

#### **a) Müalicəyə başlamazdan əvvəl bunu oxuyun**

***Əgər siz qapağı açsanız və inhalyasiya etməsəniz, onda bu dozanı itirəcəksiz.***

İtilən doza inhalyatorun içində qalacaq, lakin o, daha istifadə oluna bilinməyəcək.

Bir inhalyasiyada təsadüfən iki doza qəbul etmək mümkün deyil.

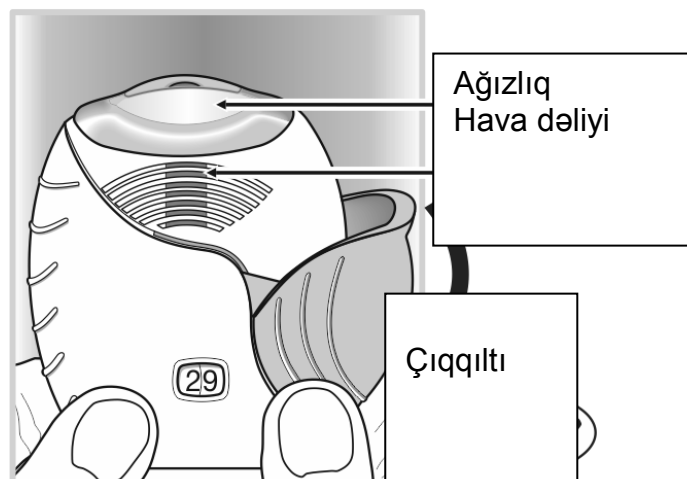


#### **b) Dozanı hazırlayın**

***Dozanı qəbul etməyə hazır olana qədər qapağı açmayın.***

***İnhalyatoru silkələməyin.***

- ***“Çıqqıltı” səsi eşidənə qədər qapağı sürüşdürün.***



Sizin dərmanınız inhalyasiya edilməyə hazırdır.  
İnhalyasiyadan sonra doza bir rəqəm aşağı düşür.

- **Əgər siz çıxqıltı səsinə eşitdikdə doza göstəricisi 1 rəqəm aşağı düşmüşsə, bu o deməkdir ki, inhalyasiyadan doza ayrılmayıb. Onu aptekə geri qaytarın və əczaçınızla məsləhətləşin.**
- **İnhalyatoru heç vaxt silkəlməyin.**

**c) Dərmanı inhalyasiya edin**

- **İnhalyatoru ağzınızdan kənarda saxlayaraq nəfəsinizi çölə verin.**  
İnhalyatorun içinə nəfəs verməyin.
- **Ağızlığı dodaqlarınızın arasına qoyun və möhkəm örtün.**  
Hava dəliyini barmağınızla tutmayın.

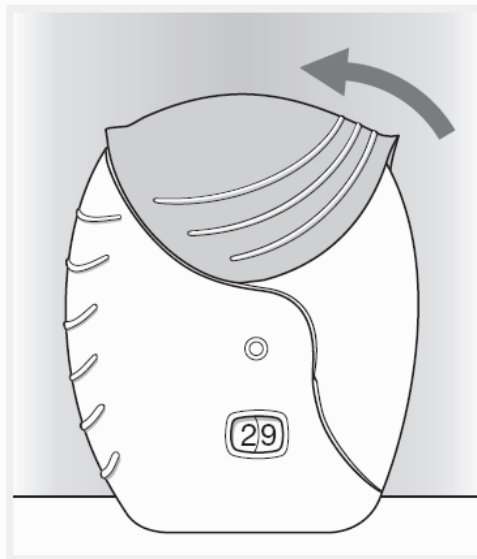


- **Bir dəfə dərinləndən nəfəs alın. Nəfəsinizi mümkün qədər uzun müddətə saxlayın (ən az 3-4 saniyə).**
- **İnhalyatoru ağzınızdan çıxarın.**
- **Yavaş-yavaş nəfəs alın.**

**Siz dərmanı dadmamalısınız.**

**Ağızlığı təmizləmək istəsəniz qapağı bağlamamışdan əvvəl quru əl bezindən (salfetdən) istifadə edin.**

**d) İnhalyatoru bağlayın**



- **Ağızlığı bağlamaq üçün örtüyü sürüşdürün.**

Təqdimatlar bütün ölkələrdə mövcud olmaya bilər.

**Əlavə təsirləri**

### ***Klinik tədqiqatlar barədə məlumatlar***

ANORO preparatının təhlükəsizliyi bir ilə qədər davam edən klinik tədqiqatlar ərzində 62.5/25 mikroqram və ya daha çox umeklidinium/vilanterol qəbul edən AXOX-un olduğu təxminən 3000 xəstədə yoxlanıldı. Bura 62.5/25 mikroqram dərman qəbul edən 1600 xəstə və gündə bir dəfə 125/25 mikroqram dərman qəbul edən 1300 xəstə daxil idi. Dərmanın əlavə təsirləri orqan sinfinə və tezliyinə müvafiq olaraq aşağıdakı kimi təsnif olunub. Arzuolunmaz təsirlərin tezliyi aşağıdakı kimi təsnif olunub: çox tez-tez ( $\geq 1/10$ ); tez-tez ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); bəzən ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); nadir hallarda ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), çox nadir hallarda ( $< 1/10\ 000$ ).

MedDRA Orqan sinfi	Əlavə təsirlər	Tezliyi
İnfeksiyalar və invaziyalar	Sidik yolu infeksiyası Sinusit Nazofaringit Faringit Yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyası	Tez-tez Tez-tez Tez-tez Tez-tez Tez-tez
Ürəkdə baş verən pozğunluqlar	Səyriyici aritmiya Supraventrikulyar taxikardiya Taxikardiya	Bəzən Bəzən Bəzən
Respirator, torakal və mediastinal pozğunluqlar	Öskürək Ağız-udlaqda ağrı	Tez-tez Tez-tez
Mədə-bağırsaq sistemində baş verən pozğunluqlar	Qəbizlik Ağızda quruluq	Tez-tez Tez-tez

### ***Postmarketing məlumatlar***

<b><u>MedDRA</u> Sistem Orqan Sinif</b>	<b>Əlavə təsir(lər)</b>	<b>Tezlik</b>
<b>İmmun sisteminin pozulmaları</b>	<b>Yüksək həssaslıq reaksiyaları, aşağıdakılar daxil olmaqla: Səpgi Anafilaksiya, angiodem, urtikar səpgi</b>	<b>Bəzən Nadir hallarda</b>
<b>Psixi pozulmalar</b>	<b>Təşviş</b>	<b>Bəzən</b>
<b>Sinir sisteminin pozulmaları</b>	<b>Tremor Disgeziya</b>	<b>Bəzən Bəzən</b>
<b>Görmə pozulmaları</b>	<b>Bulanıq görmə Qlaukoma Gözdaxili təzyiqin qalxması</b>	<b>Nadir hallarda Nadir hallarda Nadir hallarda</b>
<b>Ürək pozulmaları</b>	<b>Palpitasiyalar</b>	<b>Bəzən</b>
<b>Tənəffüsün, döş qəfəsinin və orta divar aralığının pozulmaları</b>	<b>Paradoksal bronxospazm</b>	<b>Nadir hallarda</b>
<b>Sümük-əzələ və birləşdirici toxumanın pozulmaları</b>	<b>Əzələ qıcolmaları</b>	<b>Bəzən</b>
<b>Böyrək və sidik ifrazı pozulmaları</b>	<b>Sidik ifrazının ləngiməsi Dizuriya</b>	<b>Nadir hallarda Nadir hallarda</b>

### **Doza həddinin aşılması**

### ***Simptomları***

ANORO dərman vasitəsinin doza həddinin aşılması inhalyasiya olunan muskarinik antaqonist yan təsirlərə (ağızda quruluq, gözün uyğunlaşma qabiliyyətinin pozulması və taxikardiya) və digər beta<sub>2</sub>-aqonistlərin doza həddinin aşılması zamanı yaranan yan təsirlərlə (məsələn, titrəmə, baş ağrısı və taxikardiya) bağlı əlamət və simptomların meydana gəlməsinə səbəb ola bilər.

### ***Müalicəsi***

ANORO dərman vasitəsinin doza həddinin aşılması ilə bağlı heç bir xüsusi müalicə yoxdur. Əgər doza həddinin aşılması baş verərsə xəstə müvafiq müşahidə altında tutulmaqla müalicə olunmalıdır.

Mövcud olduğu təqdirdə Milli Zəhərli Maddələr Mərkəzinin tövsiyəsinə uyğun olaraq tədbirlər görülməlidir.

### **Buraxılış forması**

Plastik Ellipta qırmızı qapaqlı, doza göstəricisi olan açıq boz rəngli inhalyatordur. O, folqa örtüklə paketlənir.

İnhalyator 2 zolaqdan ibarətdir: hər birində 62,5 mikroqram umeklidinium olan 7 və ya 30 blisterin daxil olduğu zolaq, 25 mikroqram vilanterolun daxil olduğu digər zolaq.

1 inhalyator içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

### **Saxlanma şəraiti**

30°C-dən yuxarı olmayan temperaturda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır. Soyuducuda saxlanarsa, inhalyatoru istifadəsindən an azı 1 saat əvvəl otaq temperaturuna çatdırın.

### **Yararlılıq müddəti**

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Preparat paketi açıldıqdan sonra maksimum 6 həftəyə saxlanıla bilər.

***İnhalyatorun “atılma” tarixini təqdim olunmuş etiketin üzərində qeyd edin. Preparat paketi açılan zaman tarix tezliklə üzərində qeyd olunmalıdır.***

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

### **Aptekdən buraxılma şərti**

Resept əsasında buraxılır.

### **İstehsalçı**

Qlakso Opereyşns (UK) Ltd (Qlakso Velkom Opereyşns ticarət adı altında) Birləşmiş Krallıq (Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom).

### **Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi**

Qlakso Qrup Limited, Birləşmiş Krallıq

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom).

### **Azərbaycan Respublikası ərazisində məhsulun keyfiyyəti ilə istehlakçıların iddialarını qəbul edən təşkilatın ünvanı**

QlaksoSmitKlayn Eksport Ltd Azərbaycan Respublikasındakı Nümayəndəliyi

AZ1010, Bakı şəhəri, Nizami küçəsi 96, Landmark I.

Telefon: +994 12 497 66 01, +994 12 497 64 57.

Faks: +994 12 437 16 01.

Elektron ünvan: az.medinfo@gsk.com

“ANORO GSK şirkətlər qrupunun qeydiyyatata alınmış əmtəə nişanıdır”.

Код материала- AZ/UCV/0001/17/18.10.2017

Материал разработан в октябре 2017 года.

Номер регистрационного свидетельства DV # 15-00271 от 24.04.2017 года.

Информация для медицинских и фармацевтических работников, а также для распространения в рамках специализированных мероприятий по медицинской тематике.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению. Полную инструкцию можно получить по запросу.

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании GlaxoSmithKline Export Ltd. в Азербайджане по тел. +994 12 497 66 01.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство компании GlaxoSmithKline в Азербайджанской Республике: Ул. Низами 96, Landmark I; Тел.: (+99412) 4976601, факс (+99412) 4371601  
[www.gsk.com](http://www.gsk.com)