



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANORO ELLIPTA 55 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține bromură de umeclidinium 65 micrograme, echivalent cu umeclidinium 55 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat de vilanterol) 22 micrograme. Aceasta corespunde unei unidoze de bromură de umeclidinium de 74,2 micrograme, echivalent cu umeclidinium 62,5 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat de vilanterol) 25 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare doză eliberată conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) aproximativ 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat (pulbere de inhalat).

Pulbere de culoare albă într-un inhalator de culoare gri deschis (ELLIPTA), cu un capac de culoare roșie pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ANORO ELLIPTA este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți



Doza recomandată este de o inhalare de ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme o dată pe zi.

ANORO ELLIPTA trebuie administrat o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi pentru a menține bronhodilatația. Doza maximă este de o inhalare de ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme o dată pe zi.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Utilizarea ANORO ELLIPTA nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și trebuie utilizat cu precauție.

Copii și adolescenți

Utilizarea ANORO ELLIPTA nu este relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația de BPOC.

Mod de administrare

ANORO ELLIPTA este doar pentru administrare inhalatorie.

Instrucțiuni de utilizare

Instrucțiunile de utilizare prezentate mai jos pentru inhalatorul cu 30 doze sunt valabile și pentru inhalatorul cu 7 doze.

Inhalatorul ELLIPTA conține unidoze și este gata de utilizare.

Inhalatorul este ambalat într-o tăviță ce conține un pliculeț cu desicant pentru reducerea umidității. După deschidere, pliculețul cu desicant trebuie aruncat și nu trebuie ingerat sau inhalat.

Când inhalatorul este scos din tăviță prima dată, acesta va fi în poziția "închis". Nu trebuie deschis până când pacientul nu este pregătit să inhaleze. Odată ce a fost deschis, inhalatorul nu trebuie păstrat în tăvița laminată.

În cazul în care se deschide și se închide capacul inhalatorului fără ca pacientul să inhaleze medicamentul, doza se va pierde. Doza pierdută va rămâne în siguranță în interiorul inhalatorului, dar nu va mai fi disponibilă pentru a fi inhalată.

Nu există posibilitatea de a utiliza în mod accidental o cantitate mai mare de medicament sau o doză dublă într-o singură inhalare.



a) Cum se pregătește o doză

Pacientul va deschide capacul atunci când este pregătit să utilizeze o doză. A nu se agita inhalatorul.

Se glisează capacul în jos până când se aude un "click". Medicamentul este acum pregătit pentru inhalare.

Dispozitivul de numărare a dozelor va indica scăderea cu 1 unitate, pentru confirmarea utilizării dozei. În cazul în care dispozitivul de numărare a dozelor nu indică o scădere după ce s-a auzit "click-ul", inhalatorul nu va elibera doza de medicament și pacientul trebuie să meargă cu medicamentul înapoi la farmacist pentru recomandări.

b) Cum se inhalează medicamentul

Pacientul ține inhalatorul la distanță de gură și expiră atât cât se simte confortabil. Pacientul nu trebuie să expire în inhalator.

Pacientul trebuie să pună piesa bucală între buze și să strângă buzele ferm împrejurul acesteia. A nu se bloca orificiile de aerisire cu degetele.

- Pacientul trebuie să inspire lung, ferm și profund. Pacientul trebuie să își țină respirația cât mai mult timp posibil (cel puțin 3-4 secunde).
- Pacientul îndepărtează inhalatorul de la gură
- Pacientul expiră încet și ușor

Pacientul nu va percepe gustul medicamentului, chiar și atunci când inhalatorul este utilizat corect.

c) Închiderea inhalatorului

Pentru curățarea piesei bucale, se utilizează un șervețel uscat, înainte de a închide capacul.

Se glisează capacul în sus până când acesta va acoperi piesa bucală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Astm bronșic

Combinăția umeclidinium/vilanterol nu trebuie utilizată la pacienții cu astm bronșic, deoarece nu a fost studiată la această categorie de pacienți.

Bronhospasm paradoxal

La fel ca în cazul altor tratamente cu administrare inhalatorie, administrarea combinației umeclidinium/vilanterol poate produce bronhospasm paradoxal, care poate avea potențial letal. Tratamentul cu combinația umeclidinium/vilanterol



trebuie întrerupt imediat dacă apare bronhospasmul paradoxal și trebuie instituită terapie alternativă, dacă este cazul.

A nu se utiliza în fază acută

Combinatia umeclidinium/vilanterol nu este indicată pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm.

Agravare a bolii

Creșterea frecvenței utilizării bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune pentru ameliorarea simptomelor indică deteriorarea controlului asupra bolii. În cazul agravării BPOC în timpul tratamentului cu combinația umeclidinium/vilanterol, trebuie efectuată o re-evaluare a pacientului și a schemei de tratament a BPOC.

Efecte cardiovasculare

După administrarea de antagoniști ai receptorilor muscarinici și de simpatomimetice, inclusiv umeclidinium/vilanterol pot fi observate efecte cardiovasculare, cum sunt, de exemplu, aritmii cardiace, fibrilație atrială și tahicardie. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare clinic semnificative, insuficient controlate prin terapie au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, combinația umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe.

Activitate antimuscarinică

În concordanță cu activitatea sa antimuscarinică, combinația umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu retenție urinară sau cu glaucom cu unghi îngust.

Hipokaliemie

La unii pacienți, agonistii β_2 -adrenergici pot produce hipokaliemie semnificativă, care poate duce la reacții adverse cardiovasculare. Scăderea potasemiei este de obicei trecătoare și nu necesită aport suplimentar.

Nu au fost observate efecte clinice relevante ale hipokaliemiei în cursul studiilor clinice efectuate cu combinația umeclidinium/vilanterol la dozele terapeutice recomandate. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când combinația umeclidinium/vilanterol este utilizată concomitent cu alte medicamente cu potențial hipokaliemiant (vezi pct. 4.5).

Hiperglicemie

La unii pacienți, agonistii β_2 -adrenergici pot produce hiperglicemie trecătoare.

Nu au fost observate modificări ale glicemiei care să determine efecte clinice relevante în cursul studiilor clinice efectuate cu combinația umeclidinium/vilanterol la dozele terapeutice recomandate. La începerea tratamentului cu combinația umeclidinium/vilanterol, glicemia trebuie monitorizată mai atent la pacienții cu diabet zaharat.

Afecțiuni coexistente

Combinatia umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări convulsive sau tireotoxicoză și la pacienții care nu răspund de regulă la tratamentul cu agonisti β_2 -adrenergici.



Excipienti

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Blocante beta-adrenergice

Medicamentele care conțin blocante beta-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agoniştilor beta₂-adrenergici, cum este vilanterol. Utilizarea concomitentă a beta-adrenergicelor neselective sau selective trebuie evitată, cu excepția cazului în care există motive întemeiate pentru utilizarea acestora.

Interacțiuni metabolice și asociate transportorului

Vilanterol este un substrat al citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, itraconazol, ritonavir, telitromicină) poate inhiba metabolizarea și poate crește expunerea sistemică la vilanterol. La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă cu ketoconazol (400 mg) a crescut media $ASC_{(0-t)}$ și C_{max} ale vilanterol cu 65% și respectiv 22 %. Creșterea expunerii la vilanterol nu a fost asociată cu o creștere a efectelor sistemice a agoniştilor beta-adrenergici asupra ritmului cardiac, potasemiei sau intervalului QT (corectat prin metoda Fridericia). Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a combinației umeclidinium/vilanterol cu ketoconazol și alți inhibitori puternici cunoscuți ai CYP3A4, deoarece există un potențial de creștere a expunerii sistemice la vilanterol, care ar putea duce la o creștere a riscului de reacții adverse. Verapamilul, un inhibitor moderat al CYP3A4, nu a influențat în mod semnificativ farmacocinetica vilanterolului.

Umeclidinium este un substrat al citocromului P450 2D6 (CYP2D6). Farmacocinetica umeclidinium-ului la starea de echilibru a fost evaluată la voluntari sănătoși, cu deficit genetic privind activitatea CYP2D6 (metabolizatori lenți). Nu a fost observat niciun efect asupra ASC sau C_{max} ale umeclidinium la o doză mai mare de 4 ori. O creștere de aproximativ 1,3 ori a ASC a umeclidinium a fost observată la doze mai mari de 8 ori, fără niciun efect asupra C_{max} pentru umeclidinium. Având în vedere amploarea acestor modificări, nu se preconizează nicio interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic în cazul în care combinația umeclidinium/vilanterol este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 sau atunci când este administrată la pacienți cu deficit genetic privind activitatea CYP2D6 (metabolizatori lenți).

Atât umeclidinium cât și vilanterol sunt substraturi ale transportorului glicoproteinei P (P-gp). Efectul inhibitorului moderat al P-gp verapamil (240 mg o dată pe zi) asupra farmacocineticii la starea de echilibru a umeclidiniumului și vilanterolului a fost evaluată la voluntari sănătoși. Nu a fost observat niciun efect al verapamilului asupra C_{max} a umeclidinium sau vilanterolului. S-a observat o creștere de aproximativ 1,4 ori a ASC a umeclidinium, fără niciun efect asupra ASC a vilanterolului. Având în vedere amploarea acestor modificări, nu se preconizează nicio interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic, în cazul în care combinația umeclidinium/vilanterol este administrată concomitent cu inhibitori ai P-gp.

Alte antimuscarinice și simpatomimetice

Administrarea concomitentă a combinației umeclidinium/vilanterol cu alți antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune, cu agoniști beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune sau cu medicamente care conțin oricare dintre acești agenți nu a fost studiată și nu este recomandată, deoarece pot potența reacțiile adverse cunoscute la antagoniștii muscarinici cu administrare inhalatorie și la alți agoniști beta₂-adrenergici (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9)

Hipokaliemia

Administrarea concomitentă a tratamentului cu derivați de metilxantină, corticosteroizi sau diuretice care elimină potasiu, cu efect de reducere a potasemiei, poate potența posibilul efect hipokaliemiant al agoniștilor beta₂-adrenergici și, ca urmare, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente pentru BPOC

Deși nu au fost efectuate studii oficiale *in vivo* privind interacțiunile medicamentoase, terapia inhalatorie cu combinația umeclidinium/vilanterol a fost utilizată concomitent cu alte medicamente pentru BPOC, inclusiv bronhodilatatoare simpatomimetice cu durată scurtă de acțiune și corticosteroizi cu administrare inhalatorie, fără dovezi clinice de interacțiuni medicamentoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea combinației umeclidinium/vilanterol la femeile gravide. După administrarea de vilanterol, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, la expuneri care nu sunt relevante clinic (vezi pct. 5.3).

Combinația umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă umeclidinium sau vilanterol sunt excretate în laptele matern. Cu toate acestea, alți agoniști beta₂-adrenergici sunt detectați în laptele uman. Nu se poate exclude riscul pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu combinația umeclidinium/vilanterol, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele combinației umeclidinium/vilanterol asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte ale umeclidinium sau vilanterol asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Combinația umeclidinium/vilanterol nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă raportată la utilizarea combinației umeclidinium/vilanterol a fost rinofaringita (9%).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul de siguranță al ANORO ELLIPTA este bazat pe experiența privind siguranța utilizării combinației umeclidinium/vilanterol și a componentelor individuale din programul de dezvoltare clinică care a inclus 6855 pacienți cu BPOC. Acesta a inclus 2354 pacienți care au utilizat combinația umeclidinium/vilanterol o dată pe zi în cadrul studiilor de fază III cu durată de 24 săptămâni sau mai mult, din care 1296 pacienți au utilizat doza recomandată de 55/22 micrograme în studii cu durată de 24 săptămâni, 832 pacienți care au utilizat doza mai mare de 113/22 micrograme în studii cu durată de 24 săptămâni și 226 pacienți au utilizat 113/22 micrograme într-un studiu cu durată de 12 luni.

Frecvențele atribuite reacțiilor adverse identificate în tabelul de mai jos reprezintă ratele de incidență brute, observate din integrarea a cinci studii cu durată de 24 săptămâni și a unui studiu de siguranță cu durată de 12 luni. Frecvența reacțiilor adverse este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar Sinuzită Rinofaringită Faringită Infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială Tahicardie supraventriculară Ritm idioventricular Tahicardie Extrasistole supraventriculare	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse Dureri orofaringiene	Frecvente Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Xerostomie	Frecvente Frecvente



Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu combinația umeclidinium/vilanterol va produce, probabil, semne și simptome cauzate de acțiunea componentelor individuale, în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute la antagoniștii muscarinici cu administrare inhalatorie (de exemplu, xerostomie, tulburări de acomodare vizuală și tahicardie) sau reacțiile observate în caz de supradozaj cu alți agonști beta₂-adrenergici (de exemplu, aritmii, tremor, cefalee, palpitații, greață, hiperglicemie și hipopotasemie).

În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv și monitorizat adecvat, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în combinație cu anticolinergice, codul ATC: R03AL03

Mecanism de acțiune

Umeclidinium/vilanterol este o combinație cu administrare inhalatorie ce conține un antagonist al receptorilor muscarinici cu durată lungă de acțiune/un agonist beta₂- adrenergic cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA). După administrarea inhalatorie pe cale orală, ambele substanțe acționează local la nivelul căilor respiratorii, determinând bronhodilatație prin mecanisme diferite.

Umeclidinium

Umeclidinium este un antagonist al receptorilor muscarinici cu durată lungă de acțiune (denumit și anticolinergic). Acesta este un derivat de chinuclidină, cu activitate pe mai multe subtipuri de receptori muscarinici. Umeclidinium își exercită activitatea bronhodilatatorie prin inhibarea competitivă a legării acetilcolinei de receptori muscarinici din musculatura netedă de la nivelul căilor respiratorii. Aceasta demonstrează reversibilitate lentă *in vitro* la subtipul receptorului muscarinic uman M3 și o durată lungă de acțiune *in vivo* dacă se administrează direct la nivel pulmonar, în modele preclinice.



Vilanterol

Vilanterol este un agonist selectiv al receptorilor beta₂ –adrenergici cu acțiune de lungă durată (agonist beta₂ - adrenergic).

Efectele farmacologice ale agonistilor beta₂-adrenergici, inclusiv ale vilanterolului, sunt cel puțin parțial atribuite stimulării adenilatciclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia adenosin trifosfat (ATP) la 3',5'adenosin monofosfat ciclic (AMP ciclic). Creșterea concentrației AMP ciclic duce la relaxarea musculaturii netede bronșice și la inhibarea eliberării de mediatori de hipersensibilitate imediată din celule, în special din mastocite.

Efecte farmacodinamice

În studiile de fază III, cu durată de 6 luni, combinația umeclidinium/vilanterol a determinat îmbunătățiri clinic semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește funcția pulmonară (măsurată prin volumul expirator forțat într-o secundă [VEMS]) în decurs de 24 de ore după administrare o dată pe zi, care au fost evidente la 15 minute după administrarea primei doze (îmbunătățirea comparativ cu placebo a fost de 112 ml ($p < 0,001^*$)). Îmbunătățirea medie a valorilor maxime ale VEMS în primele 6 ore după administrarea dozei, comparativ cu placebo, a fost de 224 ml ($p < 0,001^*$) în Săptămâna 24. Nu a existat nicio dovadă de tahifilaxie în timp cauzată de utilizarea ANORO ELLIPTA.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul combinației umeclidinium/vilanterol asupra intervalului QT a fost evaluat în cadrul unui studiu privind intervalul QT, controlat placebo și controlat activ (moxifloxacin), care implica administrarea o dată pe zi a unor unidoze de combinație umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme sau 500/100 micrograme (unidoza de umeclidinium de opt ori mai mare decât cea recomandată, iar cea de vilanterol de patru ori mai mare), timp de 10 zile, la 103 voluntari sănătoși. Diferența maximă medie

* În acest studiu s-a folosit o procedură de testare statistică tip „stepdown”, iar această comparație a urmat unei comparații care nu a atins semnificație statistică. Prin urmare, pentru această comparație nu se poate concluziona asupra semnificației statistice.

pentru prelungirea intervalului QT (corectat folosind metoda Fridericia , QTcF) comparativ cu placebo, după corecția de la momentul inițial a fost de 4,3 milisekunde (ÎÎ 90%= 2,2 – 6,4) observată la 10 minute după administrarea combinației umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme și de 8,2 milisekunde (ÎÎ 90%= 6,2-10,2) observată la 30 de minute după administrare combinației umeclidinium/vilanterol 500/100 micrograme. Prin urmare, nu s-a observat un potențial proaritmie relevant clinic, asociat cu prelungirea intervalului QT, în contextul administrării combinației umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme.

S-a observat, de asemenea, o creștere dependentă de doză a frecvenței cardiace. Diferența maximă medie a frecvenței cardiace, comparativ cu placebo, după corecția de la momentul inițial a fost de 8,4 bătăi /minut (ÎÎ 90%=7,0 – 9,8) și de 20, 3 bătăi/minut (ÎÎ 90%= 18,9- 21,7), observată la 10 minute după administrarea unor unidoze de combinație umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme și respectiv, 500/100 micrograme.

S-b



În plus, nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra ritmului cardiac la monitorizarea Holter timp de 24 de ore, la 53 pacienți cu BPOC, care au fost tratați cu combinația umeclidinium/vilanterol 55/22 micrograme o dată pe zi într-un studiu cu durata de 6 luni sau la 55 pacienți care au utilizat combinația umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme o dată pe zi într-un alt studiu cu durata de 6 luni precum și la 226 pacienți care au fost tratați cu doza de 113/22 micrograme o dată pe zi, în studiul cu durata de 12 luni.

Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a combinației umeclidinium/vilanterol administrată o dată pe zi a fost evaluată în cadrul a opt studii clinice de fază III, la 6835 de pacienți adulți cu diagnostic clinic de BPOC; 5618 pacienți din cinci studii cu durata de 6 luni (două controlate placebo și trei controlate cu comparator activ [tiotropium]), 655 pacienți din două studii cu durata de 3 luni cu privire la rezistența la efortul fizic/funcția pulmonară și 562 pacienți din studiul cu durata de 12 luni.

Efecte asupra funcției pulmonare

ANORO ELLIPTA a demonstrat îmbunătățiri ale funcției pulmonare (definite prin modificarea VEMS mediu anterior administrării dozei, față de valoarea inițială) în câteva studii. Într-un studiu de fază III, cu durata de 6 luni, ANORO ELLIPTA a demonstrat îmbunătățiri statistice semnificative ale VEMS (criteriul final principal de evaluare) la Săptămâna 24, comparativ cu placebo și cu fiecare braț de tratament în care s-a administrat fiecare componentă în monoterapie. În plus, ANORO ELLIPTA a demonstrat îmbunătățiri statistice și clinic semnificative ale VEMS, comparativ cu tiotropium, în cadrul a două din trei studii cu durata de 6 luni cu comparator activ și îmbunătățiri numerice mai mari comparativ cu tiotropium în celălalt studiu cu comparator activ (vezi Tabelul 1). Nu a existat nicio atenuare a efectului bronhodilatator în timp.

Rezultate pentru simptomatologie

Dispnee:

ANORO ELLIPTA a demonstrat o reducere semnificativă statistic și clinic semnificativă a dispneei, evaluată prin creșterea scorului focal TDI, în Săptămâna 24 (criteriu final secundar de evaluare), comparativ cu placebo (vezi Tabelul 1). Îmbunătățirile scorului focal TDI, comparativ cu administrarea fiecărei componente în monoterapie și utilizarea de tiotropium nu au fost semnificative statistic (vezi Tabelul 1).

Procentul de pacienți care au răspuns cu cel puțin diferența minimă importantă clinic (MCID) de 1 unitate la scorul focal TDI, în Săptămâna 24 a fost mai mare în cazul utilizării ANORO ELLIPTA (58%), comparativ cu placebo (41%) și fiecare componentă administrată în monoterapie (53% pentru umeclidinium și de 51% pentru vilanterol).

Calitatea vieții, corelată cu starea de sănătate:

ANORO ELLIPTA a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire a calității vieții, corelate cu starea de sănătate, măsurată cu ajutorul chestionarului respirator St. George (SGRQ), așa cum este indicat printr-o reducere a scorului total SGRQ, în Săptămâna 24, comparativ cu placebo și administrarea fiecărei componente în monoterapie (vezi Tabelul 1). ANORO ELLIPTA a demonstrat o reducere semnificativă statistic a scorului total SGRQ, comparativ cu tiotropium, în unul din cele trei studii cu comparator activ (vezi Tabelul 1).



Procentul de pacienți care au răspuns cu cel puțin MCID în scorul SGRQ (definit ca o scădere de 4 unități față de valoarea inițială) la Săptămâna 24 a fost mai mare pentru ANORO ELLIPTA (49%), comparativ cu placebo (34%) și fiecare componentă utilizată în monoterapie (44% pentru umeclidinium și 48% pentru vilanterol). Într-unul din studiile cu comparator activ, un procent mai mare de pacienți care au utilizat ANORO ELLIPTA au răspuns cu o îmbunătățire semnificativă clinic în scorul SGRQ la Săptămâna 24 (53%), comparativ cu tiotropium (46%). În cele două studii cu comparator activ, un procent similar de pacienți au atins cel puțin MCID cu ANORO ELLIPTA și tiotropium; 49% și 54% pentru ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme și 52% și 55% pentru tiotropium.

Utilizarea medicației de urgență

ANORO ELLIPTA a redus utilizarea medicației de urgență și anume salbutamol, comparativ cu placebo și umeclidinium (vezi Tabelul 1) și a demonstrat un procent mai mare de zile când nu a fost necesară utilizarea medicației de urgență (în medie 36,1%), comparativ cu placebo (în medie 21,7%).

În cele trei studii controlate cu comparator activ, cu durata de 6 luni, ANORO ELLIPTA a redus utilizarea medicației de urgență, și anume salbutamol, comparativ cu tiotropium, cu reduceri semnificative statistic observate în două studii (vezi Tabelul 1). ANORO ELLIPTA a demonstrat, de asemenea, în toate cele trei studii, un procent mai mare de zile când nu a fost necesară utilizarea medicației de urgență (cu media cuprinsă între 17,6% și 21,5%), comparativ cu tiotropium (cu media cuprinsă între 11,7% și 13,4%) .

Tabel 1. Rezultatele asupra funcției pulmonare, cele pentru simptomatologie și cele ale calității vieții corelate cu starea de sănătate, la Săptămâna 24

Tratament comparativ cu ANORO ELLIPTA 55/22 mcg	Diferențele de tratament¹ (interval de confidență 95%, valoarea p)			
	VEMS mediu anterior administrării dozei	Scorul focal TDI	Scorul Total SGRQ	Utilizarea medicației de urgență³
ANORO ELLIPTA (N=413) comparativ cu placebo (N=280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7, 1,7) <0.001	-5,51 (-7,88, -3,13) <0.001*	-0,8 (-1,3, -0,3) 0,001*
ANORO ELLIPTA (N=413) comparativ cu 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) comparativ cu 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) comparativ cu tiotropium 18 mcg (N=451) (Studiul ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N=207) comparativ cu	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

* În acest studiu s-a folosit o procedură de testare statistică tip „stepdown” iar această comparație a urmat unei comparații care nu a atins semnificație statistică. Prin urmare, pentru această comparație nu se poate concluziona asupra semnificației statistice.

tiotropium 18 mcg (N=203) (Studiul DB2113360)				
ANORO ELLIPTA (N=217) comparativ cu tiotropium 18 mcg (N=215) (Studiul DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N= numărul de subiecți incluși în populația în intenție de tratament

mcg = micrograme

n/e = neevaluat

1. Media celor mai mici pătrate
2. Datele cumulate din Studiul DB2113360 și Studiul DB2113374
3. Diferența dintre numărul mediu de puff-uri administrate într-o zi în Săptămânile 1-24

De asemenea, în cadrul unui studiu clinic controlat placebo cu durata de 24 săptămâni și în cadrul a două din trei studii cu comparator activ cu durata de 24 săptămâni, a fost studiată o doză mai mare a combinației umeclidinium/vilanterol (113/22 micrograme). Rezultatele au fost similare celor obținute cu ANORO ELLIPTA la doza recomandată și au furnizat dovezi suplimentare de susținere a eficacității ANORO ELLIPTA.

Exacerbările BPOC

ANORO ELLIPTA a redus cu 50% riscul de apariție a exacerbărilor BPOC, comparativ cu administrarea placebo (analiza duratei de timp până la prima exacerbare BPOC: Risc Relativ (RR) 0,5, $p=0,004^*$) cu 20%, comparativ cu administrarea umeclidinium (RR 0,8, $p=0,391$) și cu 30% comparativ cu administrarea vilanterol (RR 0,7, $p=0,121$). Din cele trei studii efectuate cu comparator activ, riscul de apariție a exacerbărilor BPOC a fost redus cu 50% comparativ cu tiotropium în unul din studii (RR 0,5, $p=0,044$) și a crescut cu 20% și 90 % în alte două studii (RR 1,2, $p=0,709$ și respectiv RR 1,9, $p=0,062$). Aceste studii nu au fost specific concepute pentru a evalua efectul tratamentului asupra exacerbărilor BPOC. Pacienții au fost retrași din studiu dacă a apărut vreo exacerbare.

Rezistența la efort fizic și volumele pulmonare

ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a îmbunătățit timpul de rezistență la efort fizic, comparativ cu administrarea placebo, evaluat prin testul de rezistență la mersul pe jos (endurance shuttle walk test- ESWT) într-un studiu, dar nu și în al doilea, și a îmbunătățit valorile volumelor pulmonare la pacienții adulți cu BPOC cu hiperinflație (capacitatea reziduală funcțională [FRC] > 120%), comparativ cu administrarea placebo în ambele studii. În primul studiu, tratamentul cu ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic și clinic relevante (bazate pe diferența minimă importantă clinic (MCID) între 45 și 85 de secunde) față de placebo în ceea ce privește timpul de rezistență la efort fizic (EET) calculat la 3 ore după administrare în Săptămâna 12 (69,4 secunde [$p=0,003$]). Îmbunătățirea EET, comparativ cu placebo, s-a observat în Ziua 2 și



a fost susținută în Săptămâna 6 și Săptămâna 12. În al doilea studiu, diferențele de tratament în ceea ce privește EET dintre ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme, comparativ cu placebo, au fost de 21,9 secunde ($p=0,234$) la Săptămâna 12.

În primul studiu, ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a demonstrat de asemenea îmbunătățiri semnificative statistic, comparativ cu placebo, în ceea ce privește modificarea față de valoarea inițială a valorilor volumelor pulmonare măsurate înainte de administrarea dozei și la 3 ore după administrarea dozei în Săptămâna 12 (capacitatea inspiratorie: 237 și respectiv 316 ml, volumul rezidual: -466 ml și respectiv -643 ml și capacitatea funcțională reziduală: -351 ml și respectiv -522 ml; pentru toate $p < 0,001$). În al doilea studiu, ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a demonstrat îmbunătățiri comparativ cu placebo, în ceea ce privește modificarea față de valoarea inițială a valorilor volumelor pulmonare măsurate înainte de administrarea dozei și la 3 ore după administrarea dozei în Săptămâna 12 (capacitatea inspiratorie: 198 ml și respectiv 238 ml, volumul rezidual: -295 ml și respectiv -351 și capacitatea funcțională reziduală: -238 ml și respectiv -302 ml; pentru toate $p < 0,001^*$)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ANORO ELLIPTA la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Atunci când umeclidinium și vilanterol au fost administrate în combinație pe cale inhalatorie, farmacocinetica fiecărei componente a fost similară cu cea observată în cazul în care fiecare substanță activă a fost administrată separat. Prin urmare, în scopuri farmacocinetice, fiecare componentă poate fi evaluată separat.

* În acest studiu s-a folosit o procedură de testare statistică tip „stepdown” iar această comparație a urmat unei comparații care nu a atins semnificație statistică. Prin urmare, pentru această comparație nu se poate concluziona asupra semnificației statistice.

Absorbție

Umeclidinium

După administrarea pe cale inhalatorie de umeclidinium la voluntari sănătoși, C_{max} s-a obținut în decurs de 5 până la 15 minute. Biodisponibilitatea absolută a umeclidinium administrat pe cale inhalatorie a fost în medie 13% din doză, cu o contribuție neglijabilă a absorbției orale. După administrarea repetată de umeclidinium pe cale inhalatorie, starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 7 până la 10 zile, cu o acumulare între 1,5 și 1,8 ori.

Vilanterol

După administrarea pe cale inhalatorie de vilanterol la voluntari sănătoși, C_{max} s-a obținut în decurs de 5 până la 15 minute. Biodisponibilitatea absolută a vilanterol administrat pe cale inhalatorie a fost de 27%, cu o contribuție neglijabilă a absorbției orale. După administrarea repetată de vilanterol pe cale inhalatorie, starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 6 zile, cu o acumulare de până la 2,4 ori.



Distribuție

Umeclidinium

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, volumul mediu de distribuție a fost de 86 de litri. *In vitro*, legarea de proteinele plasmatiche umane a fost în medie de 89%.

Vilanterol

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 165 de litri. *In vitro*, legarea la proteinele plasmatiche umane a fost în medie de 94%.

Metabolizare

Umeclidinium

Studiile *in vitro* au arătat că umeclidinium este metabolizat în principal de către citocromul P450 2D6 (CYP2D6) și este un substrat al transportorului glicoproteina P (P-gp). Principalele căi de metabolizare ale umeclidinium sunt cele oxidative (hidroxilare, O-dezalchilare), urmate de conjugare (glucuronoconjugare, etc.), rezultând o serie de metaboliți, fie cu activitate farmacologică redusă sau pentru care nu a fost stabilită activitatea farmacologică. Expunerea sistemică la metaboliți este redusă.

Vilanterol

Studiile *in vitro* au arătat că vilanterol este metabolizat în principal de către citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat al transportorului P-gp. Principalele căi de metabolizare pentru vilanterol sunt O-dezalchilarea la o gamă de metaboliți cu activitate semnificativ redusă la nivelul agoniștilor beta₁ - și beta₂ - adrenergici. Profilele metabolice plasmatiche după administrarea orală de vilanterol marcat radioactiv într-un studiu efectuat la om au fost în concordanță cu o metabolizare intensă la nivelul primului pasaj hepatic. Expunerea sistemică la metaboliți este redusă.

Eliminare

Umeclidinium

Clearance-ul plasmatic după administrarea intravenoasă a fost de 151 litri/oră. După administrarea intravenoasă, aproximativ 58% din doza administrată marcată radioactiv (sau 73% din radioactivitatea recuperată) a fost eliminată prin materiile fecale la 192 de ore de la administrare. Eliminarea pe cale urinară a reprezentat 22% din doza radiomarcată administrată, la 168 de ore (27% din radioactivitatea recuperată). Excreția de substanțe medicamentoase înrudite în materiile fecale, după administrare intravenoasă, a indicat secreția la nivelul vezicii biliare. După administrarea orală la voluntari sănătoși de sex masculin, radioactivitatea totală a fost eliminată în principal prin materiile fecale (92% din doza marcată radioactiv administrată sau 99% din radioactivitatea recuperată), la 168 de ore după administrarea dozei. Mai puțin de 1% din doza administrată oral (1% din radioactivitatea recuperată) a fost excretată în urină, sugerând o absorbție neglijabilă ca urmare a administrării pe cale orală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al umeclidinium după administrarea inhalatorie a dozelor timp de 10 zile, la voluntari sănătoși, a fost în medie de 19 ore, cu un procent între 3% și 4% din medicament excretat sub formă nemodificată în urină, la starea de echilibru.



Vilanterol

Clearance-ul plasmatic al vilanterol după administrare intravenoasă a fost de 108 litri/oră. După administrarea orală de vilanterol marcat radioactiv, bilanțul maselor era de 70% din radioactivitate în urină și de 30% în materiile fecale. Eliminarea principală a vilanterol a fost prin metabolizare, urmată de excreția metabolitelor în urină și materii fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al vilanterol după administrarea inhalatorie a dozelor timp de 10 zile, a fost în medie de 11 ore.

Caracteristici la anumite grupuri de voluntari sănătoși sau pacienți

Vârstnici

O analiză de farmacocinetică populațională a arătat că farmacocinetica umeclidinium și vilanterol este similară la pacienții cu BPOC cu vârsta de 65 ani și peste, comparativ cu cei cu vârsta sub 65 de ani.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală severă nu au prezentat o creștere a expunerii sistemice la umeclidinium sau vilanterol (C_{max} și ASC) după administrarea combinației umeclidinium/vilanterol, în cadrul căreia valoarea dozei de umeclidinium era de două ori doza recomandată iar vilanterolul a fost utilizat la doza recomandată și nu a existat nicio modificare a legării de proteine plasmatice între pacienții cu insuficiență renală severă și voluntarii sănătoși.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh Class B) nu au prezentat nicio dovadă de o creștere a expunerii sistemice la umeclidinium sau la vilanterol (C_{max} și ASC) după administrarea combinației umeclidinium/vilanterol, în cadrul căreia valoarea dozei de umeclidinium era de două ori doza recomandată iar vilanterolul a fost utilizat la doza recomandată și nu a existat nicio modificare a legării de proteine plasmatice între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și voluntarii sănătoși. Administrarea combinației umeclidinium/vilanterol nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Alte categorii speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională a arătat că nu este necesară ajustarea dozelor de umeclidinium sau vilanterol în funcție de vârstă, rasă, sex, utilizarea de corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie, sau în funcție de greutate. Un studiu efectuat la metabolizatorii lenti prin intermediul CYP2D6 nu a evidențiat un efect semnificativ clinic al polimorfismului genetic CYP2D6 asupra expunerii sistemice la umeclidinium.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice efectuate cu umeclidinium și vilanterol, cu administrare în monoterapie și în combinație, rezultatele au fost cele asociate de obicei cu farmacologia primară a antagoniștilor receptorilor muscarinici sau, respectiv, agoniștilor beta₂ adrenergici și/sau iritație locală. Următoarele afirmații provin din studiile efectuate cu fiecare componentă în parte.



Genotoxicitatea și carcinogenitatea

Umeclidinium nu a demonstrat potențial genotoxic într-o baterie standard de studii și nu s-a dovedit carcinogen în studii cu administrare inhalatorie pe durata vieții la șoareci sau șobolani, la expuneri ≥ 26 sau ≥ 22 ori față de expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de umeclidinium 55 micrograme, luându-se în calcul ASC.

În studiile de toxicitate genetică, vilanterol (sub formă de alfa-fenilcinamat) și acid trifenilacetic nu au demonstrat potențial genotoxic, ceea ce indică faptul că vilanterol (sub formă de trifenatat) nu reprezintă un risc genotoxic la om. În concordanță cu rezultatele pentru alți agonști β_2 -adrenergici în studii cu administrare inhalatorie pe durata vieții, vilanterol trifenatat a demonstrat efecte proliferative la nivelul organelor de reproducere la femelele de șobolan și șoarece și în glanda pituitară la șobolan. Nu a existat o creștere a incidenței tumorilor la șobolani sau șoareci, la expuneri între 0,5 - 13 ori față de expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de vilanterol 22 de micrograme, luându-se în calcul ASC.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Umeclidinium nu a fost teratogen la șobolani sau șoareci. Într-un studiu pre- și post-natal, administrarea subcutanată de umeclidinium la șobolani a avut ca rezultat o creștere mai mică a greutateii corporale materne și a consumului de hrană și o ușoară scădere a greutateii corporale înainte de înțărirea puilor ale căror mame fuseseră tratate cu doza de 180 micrograme/kg și zi (care a determinat o expunere de aproximativ 80 de ori mai mare decât expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de umeclidinium 55 micrograme, luându-se în calcul ASC).

Vilanterol nu a fost teratogen la șobolani. În studii cu administrare inhalatorie la iepuri, vilanterol a cauzat efecte similare celor observate cu alți agonști β_2 -adrenergici (palatoschizis, pleoape deschise, fuziune sternbrălă și flexia/malrotația membrelor) în cazul în care s-au administrat doze care au determinat expuneri de 6 ori mai mari decât expunerea clinică la om, pe baza ASC. După administrarea subcutanată a unor doze ce au determinat expuneri de 36 de ori mai mari decât expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de vilanterol 22 micrograme, luându-se în calcul ASC, nu au existat efecte ,.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni



6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. Dacă este păstrat la frigider, a se lăsa inhalatorul timp de cel puțin o oră înainte de utilizare, pentru a ajunge la temperatura camerei.

A se păstra inhalatorul în tăvița sigilată, pentru a fi protejat de umiditate; inhalatorul trebuie scos din tăviță imediat înainte de prima utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul ELLIPTA este format dintr-un corp de culoare gri deschis, un capac de culoare roșie pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor și este ambalat într-o tăviță laminată ce conține un pliculeț cu desicant. Tăvița este sigilată cu o folie detașabilă.

Inhalatorul conține două blistere laminate din aluminiu a câte 7 sau 30 doze.

Inhalatorul este un dispozitiv multi-component, fabricat din polipropilenă, polietilenă de înaltă densitate, polioximetilenă, polibutilentereftalat, acrilonitril-butadienă-stirenă, policarbonat și oțel inoxidabil.

Ambalaj cu 1 Inhalator cu 7 sau 30 doze.

Ambalaj multiplu de 3 inhalatoare x 30 doze

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru instrucțiuni de utilizare, vezi pct. 4.2

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Marea Britanie

DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2015

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Pentru a afla informații suplimentare despre produs ori/și a raporta o reacție adversă sau plîngere la calitatea produsului adresați-vă la Biroul Reprezentativ al companiei GlaxoSmithKline Exp.Ltd în R.Moldova, mun.Chișinău, str.A.Pușkin 60/2, tel/fax +373 22 23 47 17, +373 22 23 47 16

Informație pentru lucrători medicali și
farmaciști
MOL/UCV/0001/17/18.10.2017