

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANORO 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 65 mikrogramów umeklidyniowego bromku (co odpowiada 55 mikrogramom umeklidynium) oraz 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu). Odpowiada to dawce podzielonej zawierającej 74,2 mikrograma umeklidyniowego bromku (co odpowiada 62,5 mikrogramom umeklidynium) oraz 25 mikrogramów wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dostarczona dawka zawiera w przybliżeniu 25 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji).

Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze (ELLIPTA) z czerwoną osłoną ustnika i licznikiem dawek.

## **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

ANORO jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie

*Dorośli*

Zalecaną dawką jest jedna inhalacja produktu leczniczego ANORO 55 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę.

ANORO należy stosować raz na dobę każdego dnia o tej samej porze, aby utrzymać rozszerzenie oskrzeli. Maksymalna dawka to jedna inhalacja ANORO 55 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę.

*Szczególne grupy pacjentów*

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu ANORO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z tej grupy.

### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu ANORO u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

### Sposób podawania

ANORO przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego.

### Instrukcja stosowania

Przedstawiona poniżej instrukcja stosowania inhalatora zawierającego 30 dawek ma również zastosowanie do inhalatora zawierającego 7 dawek.

Inhalator ELLIPTA zawiera podzielone dawki i jest gotowy do użycia.

Inhalator jest dostarczany w opakowaniu zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Po otwarciu opakowania saszetkę należy wyrzucić – nie należy jej jeść ani wdychać. Należy poinformować pacjenta, aby nie otwierał zasobnika, dopóki nie jest gotowy do inhalacji dawki.

Po wyjęciu inhalatora z opakowania (zasobnika z laminowanej folii), pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". Na etykiecie inhalatora w polu występującym po słowach „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować. Po pierwszym otwarciu zasobnik można wyrzucić.

Gdy pokrywa inhalatora jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona. Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji.

Nie jest możliwe przypadkowe zastosowanie większej ilości leku lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.

### **a) Jak przygotować dawkę**

Otworzyć pokrywę inhalatora wtedy, gdy pacjent jest gotowy do przyjęcia dawki. Nie należy wstrząsać inhalatorem.

Należy przesunąć pokrywę w dół aż do usłyszenia „kliknięcia”. Produkt leczniczy jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1. Jeśli wskazanie licznika nie zmniejszyło się po usłyszeniu kliknięcia oznacza to, że inhalator nie dostarczy dawki leku. Należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.

## **b) Jak zainhalować produkt leczniczy**

Inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech. Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.

Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie należy blokować palcami wlotu powietrza w czasie inhalacji dawki.

- Należy wykonać jeden długi, spokojny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (na co najmniej 3-4 sekundy).
- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać spokojny wydech.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

## **c) Zamykanie inhalatora**

Ustnik można oczyścić suchą chusteczką przed zamknięciem pokrywy inhalatora.

Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Astma

Nie należy stosować umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z astmą, ponieważ ich stosowanie nie było badane w tej grupie pacjentów.

### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych wziewnie, po zastosowaniu umeklidynium z wilanterolem może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie umeklidynium z wilanterolem i, w razie konieczności, zastosować inne leczenie.

### Nie stosować do łagodzenia ostrych objawów

Umeklidynium z wilanterolem nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli.

### Nasilenie (pogorszenie kontroli) choroby

Zwiększenie ilości stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu łagodzenia objawów wskazuje na pogorszenie kontroli choroby. W razie nasilenia się POChP w trakcie stosowania umeklidynium z wilanterolem należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu pacjenta i zweryfikować sposób leczenia POChP.

### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym umeklidynium z wilanterolem, mogą wystąpić zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardia. Pacjenci z niewyrównaną, ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

### Działanie przeciwmuskarynowe

Ze względu na działanie przeciwmuskarynowe, należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania.

### Hipokaliemia

Stosowanie agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego może spowodować u niektórych pacjentów znaczącą hipokaliemię, co potencjalnie może wywoływać działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie wymaga uzupełniania.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem z umeklidynium z wilanterolem w zalecanej dawce leczniczej nie obserwowano istotnych klinicznie skutków hipokaliemii. Należy zachować ostrożność, gdy umeklidynium z wilanterolem jest stosowany z innymi produktami leczniczymi, które także mogą powodować hipokaliemię (patrz punkt 4.5).

### Hiperglikemia

Stosowanie agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego może u niektórych pacjentów wywoływać przemijającą hiperglikemię.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem umeklidynium z wilanterolem w zalecanej dawce leczniczej nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na stężenie glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z cukrzycą należy dokładnie kontrolować stężenie glukozy w osoczu.

### Choroby współistniejące

Umeklidynium z wilanterolem należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi lub tyreotoksykozą, a także u pacjentów, szczególnie wrażliwych na działanie agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego.

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Leki beta-adrenolityczne

Leki beta-adrenolityczne mogą osłabiać lub blokować działanie agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego, takich jak wilanterol. Należy unikać stosowania zarówno leków niewybiórczo, jak i wybiórczo blokujących receptory beta-adrenergiczne, chyba że istnieją ważne powody uzasadniające ich zastosowanie.

### Interakcje metaboliczne oraz interakcje oparte o mechanizm transportu

Wilanterol jest substratem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, klarytromycyny, itrakonazolu, rytonawiru, telitromycyny) może hamować jego metabolizm i zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na wilanterol. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem (400 mg) u zdrowych ochotników zwiększało średnie AUC<sub>(0-t)</sub> i C<sub>max</sub> wilanterolu odpowiednio o 65% i 22%. Zwiększenie ekspozycji na wilanterol nie było związane ze zwiększeniem ogólnoustrojowego wpływu beta-mimetyku na częstość akcji serca, stężenie potasu we krwi lub odstęp QT (skorygowany metodą Fridericia). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania umeklidynium z wilanterolem w skojarzeniu z ketokonazolem i innymi, znanymi silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ istnieje możliwość wystąpienia zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na wilanterol, co może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

Stosowanie werapamilu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, nie wpływało znacząco na farmakokinetykę wilanterolu.

Umeklidynium jest substratem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). U zdrowych ochotników z małą aktywnością izoenzymu CYP2D6 (słabi metabolizerzy) oceniano farmakokinetykę umeklidynium w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano wpływu na AUC lub  $C_{max}$  umeklidynium po zastosowaniu 8-krotnie większej dawki. Po zastosowaniu 16-krotnie większej dawki obserwowano około 1,3-krotne zwiększenie AUC umeklidynium bez wpływu na  $C_{max}$  umeklidynium. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidynium z wilanterolem stosuje się w skojarzeniu z inhibitorami CYP2D6 lub gdy stosuje się u pacjentów z genetycznym niedoborem aktywności CYP2D6 (słabi metabolizerzy).

Zarówno umeklidynium, jak i wilanterol są substratami transportera glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych ochotników oceniano wpływ werapamilu, który jest umiarkowanym inhibitorem P-gp (stosowanego w dawce 240 mg raz na dobę), na farmakokinetykę umeklidynium i wilanterolu w stanie stacjonarnym. Nie zaobserwowano wpływu werapamilu na  $C_{max}$  umeklidynium lub  $C_{max}$  wilanterolu. Zaobserwowano około 1,4-krotne zwiększenie AUC umeklidynium bez wpływu na AUC wilanterolu. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidynium z wilanterolem stosuje się w skojarzeniu z inhibitorami P-gp.

#### Inne produkty lecznicze przeciwmuskarynowe i sympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie umeklidynium i wilanterolu z innymi długo działającymi antagonistami receptora muskarynowego, długo działającymi agonistami receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego lub produktami leczniczymi zawierającymi którąkolwiek z tych substancji nie było badane i nie jest zalecane, ponieważ mogą one nasilać działania niepożądane znanych, stosowanych wzięwnie antagonistów receptora muskarynowego lub agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego (patrz punkty 4.4 i 4.9).

#### Hipokaliemia

Jednoczesne stosowanie leków powodujących hipokaliemię, np. pochodnych metyloksantyny, steroidów lub leków moczopędnych nieoszczędzających potasu, może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

#### Inne produkty lecznicze stosowane w POChP

Chociaż nie przeprowadzono oficjalnych badań interakcji lekowych *in vivo*, umeklidynium z wilanterolem był stosowany wzięwnie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w POChP, w tym z krótko działającymi sympatykomimetycznymi lekami rozszerzającymi oskrzela i wzięwnymi glikokortykosteroidami bez klinicznych objawów interakcji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania umeklidynium z wilanterolem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość przy ekspozycjach na wilanterol, które nie są istotne klinicznie (patrz punkt 5.3).

Umeklidynium z wilanterolem należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy umeklidynium lub wilanterol przenikają do mleka kobiecego. Jednak w mleku kobiecym wykrywani są agoniści receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy

przerwać leczenie umeklidynium z wilanterolem biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu umeklidynium z wilanterolem na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu umeklidynium lub wilanterolu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Umeklidynium z wilanterolem nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym umeklidynium z wilanterolem było zapalenie nosogardła (9%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu ANORO oparty jest na danych doświadczalnych, dotyczących umeklidynium z wilanterolem i poszczególnych składników, pochodzących z programu badań klinicznych nad rozwojem produktu obejmujących 6855 pacjentów z POChP i zgłoszeń spontanicznych. Program badań klinicznych obejmował 2354 pacjentów otrzymujących umeklidynium z wilanterolem raz na dobę w badaniach klinicznych III fazy trwających 24 tygodnie lub dłużej, z których 1296 pacjentów otrzymywało zalecaną dawkę 55/22 mikrogramów w badaniach trwających 24 tygodnie, 832 pacjentów otrzymywało większą dawkę 113/22 mikrogramów w badaniach trwających 24 tygodnie oraz 226 pacjentów otrzymywało dawkę 113/22 mikrogramów w badaniu trwającym 12 miesięcy.

Częstości przypisane do działań niepożądanych, określone w poniższej tabeli, obejmują wstępne częstości występowania obserwowane w połączonych pięciu badaniach 24-tygodniowych i badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania trwającym 12 miesięcy.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok Zapalenie nosogardła Zapalenie gardła Zapalenie górnych dróg oddechowych	Często Często Często Często Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym:  Wysypka  Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka	Niezbyt często   Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenie Zaburzenia smaku	Często Niezbyt często Niezbyt często

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia oka	Jaskra	Nieznana
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Rytm idiowentrykularny Tachykardia Skurcze dodatkowe nadkomorowe Kołatanie serca	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Ból jamy ustnej i gardła	Często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Suchość w jamie ustnej	Często Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu Dysuria (bolesne oddawanie moczu) Przeszkoda podpęcherzowa	Rzadko Rzadko Rzadko

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie umeklidynium z wilanterolem może wywoływać objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z działaniem poszczególnych składników, zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi wziewnych antagonistów receptora muskarynowego (np. suchość w jamie ustnej, zaburzenia akomodacji i tachykardia) lub obserwowanych po przedawkowaniu innych agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego (np. zaburzenia rytmu serca, drżenie, ból głowy, kołatanie serca, nudności, hiperglikemia i hipokaliemia).

W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi. Kod ATC: R03AL03

#### Mechanizm działania

Umeklidynium z wilanterolem to skojarzenie wziewnego długo działającego antagonisty receptora muskarynowego z wziewnym długo działającym agonistą receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego. Po inhalacji przez usta obie substancje, działając miejscowo w drogach oddechowych, w odrębnych mechanizmach, powodują rozszerzenie oskrzeli.

*Umeklidynium*



Umeklidynium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny). Jest pochodną chinuklidyny, z aktywnością wobec różnych podtypów receptora muskarynowego. Mechanizm działania rozszerzającego oskrzela umeklidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium wykazuje *in vitro* powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach *in vivo*, gdy podawany był bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.

#### *Wilanterol*

Wilanterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego. Farmakologiczne działania agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego, w tym wilanterolu, przynajmniej w części polegają na stymulacji wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.

#### Działania farmakodynamiczne

W 6-miesięcznych badaniach III fazy umeklidynium z wilanterolem zapewniał klinicznie istotną poprawę czynności płuc w porównaniu do placebo (mierzoną na podstawie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV<sub>1</sub>]) w okresie 24 godzin po podaniu raz na dobę, która była widoczna po 15 minutach od podania pierwszej dawki (poprawa o 112 ml (p <0,001\*) w porównaniu do placebo). Średnia maksymalna poprawa FEV<sub>1</sub> w okresie pierwszych 6 godzin po podaniu leku w porównaniu do placebo wynosiła 224 ml (p <0,001\*) w tygodniu 24. W całym okresie leczenia produktem ANORO nie zaobserwowano oznak tachyfilaksji.

#### *Elektrofizjologia serca*

Wpływ umeklidynium z wilanterolem na odstęp QT oceniano w kontrolowanym za pomocą placebo i substancji czynnej (moksyflokscyny) badaniu QT, w którym 103 zdrowym ochotnikom podawano raz na dobę przez 10 dni podzielone dawki umeklidynium z wilanterolem 113 mikrogramów/22 mikrogramów lub 500 mikrogramów/100 mikrogramów (dawka podzielona umeklidynium osiem razy większa od zalecanej oraz dawka wilanterolu cztery razy większa od zalecanej). Maksymalna średnia różnica dotycząca wydłużenia odstępu QT (skorygowanego metodą Fridericia, QT<sub>cF</sub>) w porównaniu do placebo po wprowadzeniu korekty wartości początkowej wynosiła 4,3 (90% CI = 2,2 do 6,4) milisekundy 10 minut po podaniu umeklidynium z wilanterolem w dawce 113 mikrogramów/22 mikrogramy i 8,2 (90% CI = 6,2 do 10,2) milisekundy 30 minut po podaniu umeklidynium z wilanterolem w dawce 500 mikrogramów/100 mikrogramów. Dlatego nie zaobserwowano klinicznie istotnego działania proarytmicznego związanego z wydłużeniem odstępu QT po zastosowaniu umeklidynium z wilanterolem w dawce 113 mikrogramów/22 mikrogramy.

Zaobserwowano również zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca. Maksymalna średnia różnica w częstości akcji serca w porównaniu do placebo, po wprowadzeniu korekty wartości początkowej, wynosiła 8,4 (90% CI = 7,0 do 9,8) uderzenia/minutę i 20,3 (90% CI = 18,9 do 21,7) uderzenia/minutę, 10 minut po podaniu umeklidynium z wilanterolem w dawkach odpowiednio 113 mikrogramów/22 mikrogramy i 500 mikrogramów/100 mikrogramów.

Ponadto nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na rytm serca w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera u 53 pacjentów z POChP, którzy byli leczeni umeklidynium z wilanterolem w dawce 55 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę w jednym badaniu trwającym 6

---

\* W tym badaniu zastosowano procedurę krokową do analizy statystycznej i porównanie to znalazło się po porównaniu, w którym nie osiągnięto istotności statystycznej. A zatem nie można wnioskować na temat istotności statystycznej.

miesiący lub u kolejnych 55 pacjentów, którzy otrzymywali umeklidynium z wilanterolem w dawce 113 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę w innym 6-miesięcznym badaniu, a także u 226 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 113 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę w badaniu trwającym 12 miesięcy.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną umeklidynium z wilanterolem podawanego raz na dobę oceniano w ośmiu badaniach klinicznych III fazy w grupie 6835 pacjentów dorosłych z klinicznym rozpoznaniem POChP; 5618 pacjentów z pięciu badań 6-miesięcznych (dwa kontrolowane placebo i trzy kontrolowane aktywnym komparatorem [tiotropium]), 655 pacjentów z dwóch 3-miesięcznych badań oceniających wydolność wysiłkową i czynność płuc i 562 pacjentów z badania wspierającego trwającego 12 miesięcy.

#### *Wpływ na czynność płuc*

W kilku badaniach wykazano, że ANORO powodował poprawę czynności płuc (zdefiniowaną na podstawie zmiany FEV<sub>1</sub> (*ang. trough FEV<sub>1</sub>*) od wartości początkowej). W jednym 6-miesięcznym badaniu III fazy produkt leczniczy ANORO powodował statystycznie istotną poprawę FEV<sub>1</sub> (*ang. trough FEV<sub>1</sub>*) od wartości początkowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) w tygodniu 24. w porównaniu z placebo i z każdym ze składników stosowanym w monoterapii. Ponadto produkt leczniczy ANORO powodował klinicznie i statystycznie istotną poprawę FEV<sub>1</sub> (*ang. trough FEV<sub>1</sub>*) w porównaniu do tiotropium w dwóch z trzech 6-miesięcznych badań z aktywnym komparatorem i liczbowo większą poprawę w porównaniu do tiotropium w trzecim badaniu z aktywnym komparatorem (patrz tabela 1). Nie zaobserwowano osłabienia działania rozszerzającego oskrzela w czasie.

#### *Wpływ na objawy*

Duszność:

ANORO powodował statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmniejszenie nasilenia duszności, oceniane przez wzrost przejściowego indeksu duszności (*ang. Transition Dyspnea Index (TDI)*) w tygodniu 24. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu do placebo (patrz Tabela 1). Poprawa wskaźnika TDI w porównaniu z każdym ze składników w monoterapii oraz z tiotropium nie była istotna statystycznie (patrz Tabela 1).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej minimalna, istotna klinicznie różnica (*ang. minimum clinically important difference MCID*), zdefiniowana jako zmiana przejściowego indeksu duszności o 1 jednostkę w tygodniu 24., był większy po zastosowaniu produktu ANORO (58%) w porównaniu do placebo (41%) oraz z każdą substancją czynną produktu stosowaną w monoterapii (53% dla umeklidynium i 51% dla wilanterolu).

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia:

Wykazano także, że ANORO poprawiał jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (*ang. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*), na podstawie zmniejszenia łącznego wyniku SGRQ w tygodniu 24. w porównaniu do placebo i każdego ze składników leczenia w monoterapii (patrz Tabela 1). Wykazano, że ANORO statystycznie istotnie zmniejszał łączny wynik SGRQ w porównaniu do tiotropium w jednym z trzech badań z aktywnym komparatorem (patrz Tabela 1).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej minimalna, istotna klinicznie, różnica (MCID) mierzona za pomocą kwestionariusza SGRQ (zdefiniowana jako zmniejszenie o 4 jednostki od wartości początkowej) w tygodniu 24., był większy po zastosowaniu ANORO (49%) w porównaniu do placebo (34%) oraz do każdego ze składników leczenia w monoterapii (44% dla umeklidynium i 48% dla wilanterolu). W jednym z badań z aktywnym komparatorem większy odsetek pacjentów otrzymujących ANORO (53%) osiągnął w tygodniu 24. znaczącą klinicznie poprawę ocenianą za pomocą kwestionariusza SGRQ w porównaniu do tiotropium (46%). W innych dwóch badaniach z aktywnym komparatorem, odsetek pacjentów, u których osiągnięto

co najmniej MCID w grupie otrzymującej ANORO i tiotropium był podobny 49% i 54% dla ANORO w dawce 55/22 mikrogramy oraz 52% i 55% dla tiotropium.

#### *Stosowanie leków doraźnych*

Produkt leczniczy ANORO zmniejszał potrzebę stosowania leku doraźnego – salbutamolu w ciągu tygodni od 1. do 24. w porównaniu do placebo i umeklidynium (patrz Tabela 1) i powodował, od początku badania, zwiększenie odsetka dni, w których nie było konieczne stosowanie leku doraźnego (średnio 11,1%) w porównaniu ze zmniejszeniem, od początku badania, dla placebo (średnio 0,9%).

W trzech 6-miesięcznych badaniach kontrolowanych za pomocą aktywnego komparatora wykazano, że produkt leczniczy ANORO zmniejszał użycie leku doraźnego, którym był salbutamol, w porównaniu z tiotropium, ze statystycznie istotnym zmniejszeniem obserwowanym w dwóch badaniach (patrz Tabela 1). Wykazano również, że produkt leczniczy ANORO powodował, od początku badania, większe zwiększenie odsetka dni, w których nie było konieczne stosowanie leku doraźnego we wszystkich trzech badaniach (średnio w zakresie 17,6% do 21,5%) w porównaniu z tiotropium (średnio w zakresie 11,7% do 13,4%).

**Tabela 1. Czynność płuc, wpływ na objawy i jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia w tygodniu 24.**

Leczenie z zastosowaniem ANORO 55/22 µg	Różnica między metodami leczenia <sup>1</sup> (95% przedziały ufności, wartość p)			
	Zmiana FEV <sub>1</sub> (ang. trough FEV <sub>1</sub> )	Indeks TDI	Łączny wynik SGRQ	Stosowanie leku doraźnego <sup>3</sup>
ANORO (N = 413) w porównaniu z 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 (N = 413) w porównaniu z umeklidynium 55 µg (N = 418)	52 (17; 87) 0,004	0,3 (-0,2; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0; -0,1) 0,014*
ANORO (N = 413) w porównaniu z wilanterolem 22 µg (N = 421)	95 (60; 130) <0,001	0,4 (-0,1; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3; 0,5) 0,675
ANORO (N = 454) w porównaniu z tiotropium 18 µg (N = 451) (Badanie 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 (N = 207) w porównaniu z tiotropium 18 µg (N = 203) (Badanie DB2113360)	90 (39; 141) <0,001	0,1 <sup>2</sup> (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
ANORO (N = 217) w porównaniu z tiotropium 18 µg (N = 215) (Badanie DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = liczba pacjentów w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent To Treat population)

µg = mikrogramy

n/e = nie oceniane

1. Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów
2. Połączone dane z badań: DB2113360 i DB2113374
3. Różnica w średniej liczbie inhalacji na dobę w tygodniach 1-24

W 24-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo oraz w dwóch z trzech 24-tygodniowych badań kontrolowanych aktywnym komparatorem badano także zastosowanie większej dawki umeklidynium z wilanterolem (113/22 mikrogramów). Wyniki były podobne do tych uzyskanych, dla dawki produktu leczniczego ANORO i dostarczyły dodatkowych dowodów potwierdzających skuteczność produktu leczniczego ANORO.

#### Zaostrzenia POChP

Produkt leczniczy ANORO zmniejszał ryzyko zaostrzeń POChP o 50% w porównaniu do placebo (na podstawie analizy czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio (HR)) 0,5; p=0,004\*); o 20% w porównaniu do umeklidynium (HR 0,8; p = 0,391); i o 30% w

\* W tym badaniu zastosowano procedurę krokową do analizy statystycznej i porównanie to znalazło się po porównaniu, w którym nie osiągnięto istotności statystycznej. A zatem nie można wnioskować na temat istotności statystycznej.

porównaniu do wilanterolu (HR 0,7; p = 0,121). Na podstawie danych uzyskanych z trzech badań z aktywnym komparatorem, ryzyko zaostrzenia POChP w porównaniu do tiotropium zmniejszyło się o 50% w jednym badaniu (HR 0,5; p= 0,044) i zwiększyło się o 20% i 90% w dwóch badaniach (odpowiednio HR 1,2; p = 0,709 i HR 1,9; p = 0,062). Badania te nie były skonstruowane do oceny skutków leczenia zaostrzeń POChP i pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie byli wyłączeni z badania.

#### *Wydolność wysiłkowa i objętość płuc*

Produkt leczniczy ANORO 55/22 mikrogramy poprawiał w porównaniu do placebo czas dobrej tolerancji wysiłku ocenianego w wytrzymałościowym wahadłowym teście chodu (*ang. endurance shuttle walk test (ESWT)*), w jednym badaniu, ale w drugim już nie. Produkt leczniczy ANORO poprawiał w obu badaniach w porównaniu do placebo, wyniki pomiaru objętości płuc u dorosłych pacjentów z POChP z hiperinflacją (czynnościowa pojemność zalegająca [FRC] >120%).

W pierwszym badaniu wykazano, że stosowanie produktu ANORO 55/22 mikrogramy było związane ze statystycznie istotną i klinicznie znamioną poprawą (na podstawie minimalnej, istotnej klinicznie, różnicy (MCID) między 45 i 85 sekund) parametru czasu wysiłku (*ang. exercise endurance time (EET)*) w porównaniu z placebo, uzyskaną 3 godziny po podaniu leku w tygodniu 12. (69,4 sekundy [p = 0,003]). Poprawę EET w porównaniu z placebo uzyskano w dniu 2. i utrzymywała się ona w tygodniu 6. i w tygodniu 12. W drugim badaniu, różnica EET pomiędzy grupami leczenia po zastosowaniu produktu ANORO 55/22 mikrogramy w porównaniu do placebo wynosiła 21,9 sekundy (p = 0,234) w tygodniu 12.

W pierwszym badaniu wykazano również, że produkt leczniczy ANORO 55/22 mikrogramy statystycznie istotnie poprawiał, w porównaniu do placebo, parametry objętości płuc w tygodniu 12. mierzone 3 godziny po podaniu leku, względem wartości początkowych (pojemność wdechowa odpowiednio: 237 ml i 316 ml, objętość zalegająca odpowiednio: -466 ml i -643 ml i czynnościowa pojemność zalegająca odpowiednio: -351 ml i -522 ml; we wszystkich przypadkach p <0,001). W drugim badaniu wykazano, że produkt leczniczy ANORO 55/22 mikrogramy poprawiał, w porównaniu do placebo, parametry objętości płuc w tygodniu 12. mierzone 3 godziny po podaniu leku, względem wartości początkowych (pojemność wdechowa odpowiednio: 198 ml i 238 ml, objętość zalegająca odpowiednio: -295 ml i -351 ml i czynnościowa pojemność resztkowa zalegająca odpowiednio: -238 ml do -302 ml; we wszystkich przypadkach p <0,001\*).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu ANORO we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Podczas skojarzonego wziewnego podawania umeklidynium z wilanterolem farmakokinetyka poszczególnych składników była podobna do obserwowanej przy podawaniu każdej z substancji czynnych oddzielnie. Tak więc dla celów farmakokinetycznych każdy ze składników może być rozpatrywany oddzielnie.

#### Wchłanianie

##### *Umeklidynium*

Po wziewnym podaniu umeklidynium zdrowym ochotnikom,  $C_{max}$  osiągane było w ciągu od 5 do 15 minut. Bezwzględna biodostępność wziewnego umeklidynium wynosiła średnio 13% dawki, przy znikomym udziale leku wchłoniętego z przewodu pokarmowego. Po podaniu

---

\* W tym badaniu zastosowano procedurę krokową do analizy statystycznej i porównanie to znalazło się po porównaniu, w którym nie osiągnięto istotności statystycznej. A zatem nie można wnioskować na temat istotności statystycznej.

wielokrotnym wziewnego umeklidynium, stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 7 do 10 dni z 1,5 do 1,8-krotną kumulacją.

#### *Wilanterol*

Po wziewnym podaniu wilanterolu zdrowym ochotnikom,  $C_{max}$  osiągnięte było w ciągu od 5 do 15 minut. Bezwzględna biodostępność wziewnego wilanterolu wynosiła 27%, przy znikomym udziale leku wchłoniętego z przewodu pokarmowego. Po podaniu wielokrotnym wziewnego wilanterolu, stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 6 dni z do 2,4-krotną kumulacją.

#### Dystrybucja

##### *Umeklidynium*

Po podaniu dożylnym u zdrowych osób średnia objętość dystrybucji wynosiła 86 litrów. *In vitro* wiązanie z białkami osocza w ludzkim osoczu wynosiło średnio 89%.

##### *Wilanterol*

Po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom, średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 165 litrów. Wiązanie z białkami osocza *in vitro* w ludzkim osoczu wynosiło średnio 94%.

#### Biotransformacja

##### *Umeklidynium*

W badaniach *in vitro* wykazano, że umeklidynium jest metabolizowane głównie przez cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) i jest substratem transportera glikoproteiny P (P-gp). Głównymi szlakami metabolicznymi dla umeklidynium jest oksydacja (hydroksylacja, O-dealkilacja), po której następuje sprzęganie (glukuronidacja, itp.), w wyniku czego powstaje szereg metabolitów o zmniejszonej aktywności farmakologicznej lub których aktywność farmakologiczna nie została ustalona. Ogólnoustrojowa ekspozycja na metabolity jest mała.

##### *Wilanterol*

W badaniach *in vitro* wykazano, że wilanterol jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera glikoproteiny P (P-gp). Głównym szlakiem metabolicznym wilanterolu jest O-dealkilacja w wyniku czego powstaje szereg metabolitów o znacznie zmniejszonej aktywności agonistycznej w stosunku do receptorów  $\beta_1$ - i  $\beta_2$ -adrenergicznych. Profile metaboliczne w osoczu po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie wilanterolu w badaniach u ludzi były zgodne z nasilonym metabolizmem pierwszego przejścia. Ogólnoustrojowa ekspozycja na metabolity jest mała.

#### Wydalenie

##### *Umeklidynium*

Klirens osoczowy po podaniu dożylnym wynosił 151 litrów/godzinę. Po podaniu dożylnym, około 58% podanej dawki znakowanej radioaktywnie (lub 73% odzyskanej radioaktywności) było wydalane z kałem w ciągu 192 godzin po podaniu dawki. 22% podanej dawki znakowanej radioaktywnie było wydalane z moczem w ciągu 168 godzin (27% odzyskanej radioaktywności). Wydalenie pochodnych leku z kałem po podaniu dożylnym wskazywało na wydzielanie leku do żółci. Po podaniu doustnym u zdrowych mężczyzn stwierdzono, że pochodne radioaktywne są wydalone głównie z kałem (92% podanej dawki znakowanej radioaktywnie lub 99% odzyskanej radioaktywności) w okresie 168 godzin po podaniu dawki. Mniej niż 1% dawki podanej doustnie (1% odzyskanej radioaktywności) było wydalane z moczem, co sugeruje znikome wchłanianie po podaniu doustnym. Okres półtrwania umeklidynium w osoczu w fazie eliminacji po podawaniu wziewnym przez 10 dni u zdrowych ochotników wynosił średnio 19 godzin, z czego 3% do 4% leku było wydalane w postaci niezmienionej z moczem w stanie stacjonarnym.

##### *Wilanterol*

Klirens osoczowy wilanterolu po podaniu dożylnym wynosił 108 litrów/godzinę. Po doustnym podaniu dawki wilanterolu znakowanej radioaktywnie, analiza bilansu masy wykazała, że 70% dawki znakowanej radioaktywnie wydalone jest z moczem i 30% z kałem. Główną drogą eliminacji wilanterolu był metabolizm, a następnie wydalanie metabolitów w moczu i kale. Okres półtrwania wilanterolu w osoczu w fazie eliminacji po podawaniu wziewnym przez 10 dni wynosił średnio 11 godzin.

#### Charakterystyki szczególnych grup pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że u pacjentów z POChP w wieku 65 lat i starszych, farmakokinetyka umeklidynium i wilanterolu była podobna do tej u pacjentów z POChP w wieku poniżej 65 lat.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie wykazano zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na umeklidynium ani na wilanterol ( $C_{max}$  i AUC) po podaniu umeklidynium z wilanterolem (umeklidynium w dawce 2 razy większej od zalecanej oraz wilanterol w dawce zalecanej) i nie wykazano zmian w wiązaniu z białkami u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i u zdrowych ochotników.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) nie wykazano zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na umeklidynium lub na wilanterol ( $C_{max}$  i AUC) po podaniu umeklidynium z wilanterolem (umeklidynium w dawce 2 razy większej od zalecanej oraz wilanterolu w dawce zalecanej) i nie wykazano zmian w wiązaniu z białkami u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych ochotników. Nie oceniano stosowania umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Inne szczególne grupy pacjentów*

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że nie ma konieczności dostosowania dawki umeklidynium ani wilanterolu w zależności od wieku, rasy, płci, stosowania wziewnych kortykosteroidów lub masy ciała. W badaniu z udziałem pacjentów ze spowolnionym metabolizmem CYP2D6 nie wykazano klinicznie istotnego wpływu polimorfizmu genetycznego CYP2D6 na ogólnoustrojową ekspozycję na umeklidynium.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W nieklinicznych badaniach z zastosowaniem umeklidynium i wilanterolu, pojedynczo i w skojarzeniu, obserwowane działania farmakologiczne były charakterystyczne dla antagonistów receptora muskarynowego, jak i agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego i (lub) miejscowego działania drażniącego. Poniższe stwierdzenia odnoszą się do badań prowadzonych z zastosowaniem poszczególnych składników.

#### Genotoksyczność i rakotwórczość

Umeklidynium nie wykazał genotoksyczności w standardowym zestawie badań i nie wykazał działania rakotwórczego, na podstawie AUC, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia myszy i szczurów narażonych na wziewne dawki odpowiednio  $\geq 26$  lub  $\geq 22$ -krotnie większe, niż stosowany klinicznie u ludzi umeklidynium w dawce 55 mikrogramów.

W badaniach toksyczności genetycznej, wilanterol (jako alfa-fenyllocynamonian) i kwas trifenylooctowy nie były genotoksyczne, co wskazuje, że trifenylooctan wilanterolu nie stanowi genotoksycznego zagrożenia dla ludzi. Zgodnie z działaniami obserwowanymi po zastosowaniu innych agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego, w badaniach dotyczących stosowania wziewnego, obejmujących obserwację całego okresu życia, wilanterol w postaci trifenylooctanu powodował

działania proliferacyjne w układzie rozrodczym samic szczura i myszy i w szczurzej przysadce. Nie obserwowano, na podstawie AUC, zwiększenia częstości występowania guzów u szczurów i myszy, narażonych na dawki odpowiednio 0,5- lub 13-krotnie większe niż stosowany klinicznie u ludzi wilanterol w dawce 22 mikrogramów.

### Toksyczność reprodukcyjna

Nie wykazano działania teratogenne umeklidynium u szczurów lub królików. W badaniu przed- i poporodowym podskórne podawanie szczurom umeklidynium w dawce 180 mikrogramów/kg mc./dobę (około 80-krotnie, na podstawie AUC, większe narażenie niż występujące po zastosowaniu umeklidynium w dawce 55 mikrogramów stosowanej klinicznie u ludzi) powodowało mniejszy przyrost masy ciała matki, zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu i nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa przed odstawieniem od piersi matek.

Wilanterol nie wykazywał działania teratogenne u szczurów. W badaniach u królików wilanterol podawany wziewnie powodował działania podobne do tych obserwowanych po zastosowaniu innych agonistów receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego (rozszczep podniebienia, otwarte powieki, łączenie segmentów mostka płodowego i przygięcie/malrotacja kończyn) po 6-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu dawek stosowanych klinicznie u ludzi. Po podaniu podskórnym nie wykazano wpływu po 36-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu wilanterolu w dawce 22 mikrogramy stosowanej klinicznie u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Okres ważności po otwarciu zasobnika: 6 tygodni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę przed użyciem.

Inhalator należy przechowywać wewnątrz szczelnie zamkniętego opakowania w celu ochrony przed wilgocią i należy go wyjąć dopiero bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Do stosowania w ciągu 6 tygodni od pierwszego otwarcia zasobnika.

Na etykiecie inhalatora w wyznaczonym polu należy wpisać datę kiedy należy go wyrzucić. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po wyjęciu inhalatora z zasobnika.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Inhalator ELLIPTA składa się z jasnoszarego korpusu, czerwonej pokrywy ustnika oraz licznika dawek, dostarczany jest w zasobniku z laminowanej folii zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową.

Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej z 7 lub 30 dawkami.

Inhalator ma wiele elementów, które wykonane są z: polipropylenu, polietylenu o wysokiej gęstości, polioksymetylenu, polibutylenu tetraftalowego, styrenu akrylonitrylo-butadienowego, poliwęglanu i stali nierdzewnej.

Opakowanie zawiera inhalator z 7 lub 30 dawkami.

Opakowanie zbiorcze zawiera 3 inhalatory po 30 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja stosowania, patrz punkt 4.2.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/898/001

EU/1/14/898/002

EU/1/14/898/003

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 maja 2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ  
Wielka Brytania

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Harmire Road,  
Barnard Castle,  
County Durham DL12 8DT,  
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Przedłożenie raportu końcowego z porejestacyjnego, kohortowego badania obserwacyjnego dotyczącego bezpieczeństwa (PAS) w celu porównania bezpieczeństwa i ilościowego określenia częstości występowania wybranych incydentów sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych u pacjentów z POChP podczas stosowania produktu leczniczego ANORO w porównaniu z tiotropium (badanie 201038), zgodnie z protokołem uzgodnionym przez PRAC.	Do 3. kwartału 2024 r.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE (OPAKOWANIA POJEDYNCZE I OPAKOWANIE ZBIORCZE)**

**55 mikrogramów/22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANORO 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony  
umeclidynium/wilanterol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dawka dostarczona zawiera 55 mikrogramów umeclidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeclidyniowego bromku) i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę i magnezu stearynian.  
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, podzielony. ELLIPTA  
1 inhalator zawierający 7 dawek  
1 inhalator zawierający 30 dawek  
Opakowanie zbiorcze: 90 (3 inhalatory po 30) dawek - 3 × 30 dawek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie wziewne, raz na dobę.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.  
Glaxo Group Ltd logo

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/898/001 1 inhalator zawierający 7 dawek  
EU/1/14/898/002 1 inhalator zawierający 30 dawek  
EU/1/14/898/003 Opakowanie zbiorcze: 90 (3 inhalatory po 30) dawek

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

anoro ellipta



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX- TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE)**

**55 mikrogramów/22 mikrogramy**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANORO 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony umeklidynium/wilanterol

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dawka dostarczona zawiera 55 mikrogramów umeklidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeklidyniowego bromku) i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę i magnezu stearynian.

Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 inhalator z 30 dawkami.

ELLIPTA

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne, raz na dobę.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.  
Glaxo Group Ltd logo

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/898/003

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

anoro ellipta

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA NA ZASOBNIK**

**55 mikrogramów/22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANORO 55/22 µg, proszek do inhalacji  
umeclidynium/wilanterol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Ltd logo

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Nie otwierać dopóki pacjent nie jest gotowy do przyjęcia dawki.

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

7 dawek

30 dawek

ELLIPTA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA INHALATOR**

**55 mikrogramów/22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ANORO 55/22 µg, proszek do inhalacji  
umeklidynium/wilanterol  
Podanie wziewne

**2. SPOSÓB PODANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

7 dawek  
30 dawek

**6. INNE**

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.  
Wyrzucić po:  
ELLIPTA

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### ANORO 55 mikrogramów/22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony umeklidynium/wilanterol

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest ANORO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ANORO
3. Jak stosować lek ANORO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ANORO
6. Zawartość opakowania i inne informacje  
Szczegółowa instrukcja stosowania

#### 1. Co to jest ANORO i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest ANORO

ANORO zawiera dwie substancje czynne: umeklidynium i wilanterol, które należą do grupy leków rozszerzających oskrzela.

##### W jakim celu stosuje się ANORO

ANORO stosuje się w leczeniu *przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)* u dorosłych. POChP jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się trudnościami w oddychaniu, które powoli nasilają się.

W POChP mięśnie wokół dróg oddechowych zaciskają się. Ten lek blokuje zaciskanie mięśni wokół dróg oddechowych, ułatwiając przepływ powietrza do płuc i z płuc. Jeśli jest stosowany regularnie, pomaga kontrolować trudności w oddychaniu i zmniejszać wpływ POChP na codzienne życie.

**Nie należy stosować produktu ANORO do leczenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu.** Jeśli u pacjenta wystąpi taki napad, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol).

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ANORO

### Kiedy nie stosować leku ANORO

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na umeklidynium, wilanterol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (*wymienionych w punkcie 6*).

Jeśli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego, **nie powinien stosować** tego leku bez konsultacji z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent:

- ma **astmę** (Nie stosować leku ANORO do leczenia astmy)
- ma **chorobę serca** lub **wysokie ciśnienie krwi**
- ma chorobę oka zwaną **jaskrą z wąskim kątem przesączania**
- ma **powiększoną prostatę, trudności w oddawaniu moczu** lub **blokadę w pęcherzu moczowym**
- choruje na **padaczkę**
- ma **zaburzenia czynności tarczycy**
- ma **cukrzycę**
- ma **ciężką chorobę wątroby**.

**Należy skonsultować się z lekarzem**, jeżeli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych stanów go dotyczy.

### Nagle trudności w oddychaniu

Jeśli u pacjenta wystąpi uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu bezpośrednio po inhalacji leku ANORO:

**Należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast szukać pomocy lekarskiej, ponieważ u pacjenta mógł wystąpić ciężki stan określany jako paradoksalny skurcz oskrzeli.**

### Choroby oka podczas leczenia lekiem ANORO

Jeśli podczas leczenia lekiem ANORO u pacjenta wystąpi ból oka lub dyskomfort, przemijające pogorszenie ostrości widzenia (niewyraźne widzenie), widzenie kolorowych obwódok wokół obiektów (efekt halo) z towarzyszącym zaczerwienieniem oczu:

**Należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast szukać pomocy lekarskiej, ponieważ mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania.**

### Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku **dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat**.

### Lek ANORO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie tego leku lub zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Do leków tych należą:

- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (takie jak propranolol), stosowane w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi** lub **innych chorób serca**
- ketokonazol lub itraconazol, stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**
- klarytromycyna lub telitromycyna stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych**
- rytonawir stosowany w leczeniu **zakażenia HIV**

- leki zmniejszające stężenie potasu we krwi, takie jak niektóre leki moczopędne
- inne długo działające leki podobne do tego leku stosowane w leczeniu problemów z oddychaniem, np. tiotropium, indakaterol. Nie stosować leku ANORO, jeśli pacjent już zażywa te leki.

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że tak zaleci lekarz.

Nie wiadomo czy składniki leku ANORO mogą przenikać do mleka kobiecego. **Jeśli pacjentka karmi piersią**, przed rozpoczęciem stosowania leku ANORO **musi poradzić się lekarza prowadzącego**. Nie należy stosować tego leku, jeśli pacjentka karmi piersią, chyba że tak zaleci lekarz.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek ANORO wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **Lek ANORO zawiera laktozę**

Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

### **3. Jak stosować lek ANORO**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Zalecana dawka** to jedna inhalacja raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Efekt działania leku utrzymuje się przez 24 godziny, dlatego pacjent potrzebuje tylko jednej inhalacji na dobę.

**Nie należy stosować więcej dawek niż zalecił lekarz.**

#### **Regularne stosowanie leku ANORO**

Jest bardzo ważne, aby stosować lek ANORO codziennie, tak jak zalecił lekarz. To umożliwi ustąpienie objawów w ciągu dnia i w nocy.

**Nie należy stosować** leku ANORO do leczenia **nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu**. Jeśli u pacjenta wystąpi taki napad, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol).

#### **Sposób użycia inhalatora**

W celu uzyskania pełnej informacji, należy zapoznać się ze *Szczegółową instrukcją stosowania* w tej ulotce.

Aby zastosować lek ANORO, należy zainhalować go do płuc przez usta, używając inhalatora ELLIPTA.

#### **Jeśli objawy nie ustępują**

Jeśli objawy POChP (duszność, świszczący oddech, kaszel) nie ustępują lub nasilają się, lub jeśli pacjent stosuje częściej niż zwykle szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela:

**należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.**



### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ANORO**

Jeśli pacjent przypadkowo zastosował więcej dawek tego leku, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady**, ponieważ pacjent może potrzebować pomocy medycznej. Jeśli to możliwe, należy pokazać lekarzowi inhalator, opakowanie lub tę ulotkę.

Mogą wystąpić: szybsze niż zwykle bicie serca, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej lub ból głowy.

### **Pominięcie zastosowania leku ANORO**

**Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.** Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeśli u pacjenta wystąpi świszczący oddech lub duszność należy zastosować krótko działający lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol), a następnie zasięgnąć porady lekarza.

### **Przerwanie stosowania leku ANORO**

Ten lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz. Lek będzie skuteczny dopóki pacjent go stosuje. Nie należy przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza, nawet gdy pacjent poczuje się lepiej, ponieważ objawy mogą się nasilić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4 Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne na lek ANORO występują niezbyt często (rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów po przyjęciu leku ANORO, **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- wysypka skórna (pokrzywka) lub zaczerwienienie skóry
- opuchnięcie, czasami w obrębie twarzy lub jamy ustnej (obrzęk naczynioruchowy)
- nasilenie świszczącego oddechu, kaszel lub trudności w oddychaniu
- nagłe osłabienie lub oszołomienie (które może prowadzić do zapaści lub utraty przytomności).

### **Nagle trudności w oddychaniu**

Jeśli u pacjenta wystąpią uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszność bezpośrednio po zastosowaniu tego leku:

**Należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast szukać pomocy lekarskiej, ponieważ u pacjenta mógł wystąpić ciężki stan określany jako paradoksalny skurcz oskrzeli.**

### **Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 10** pacjentów:

- bolesne i częste oddawanie moczu (mogą być objawami zakażenia układu moczowego)
- ból gardła i wydzielina z nosa
- ból gardła
- uczucie ucisku lub bólu w policzkach lub czole (mogą być objawami zapalenia zatok)
- ból głowy
- kaszel
- ból i podrażnienie tylnej części jamy ustnej i gardła
- zaparcia
- suchość w jamie ustnej
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 100** pacjentów:

- nieregularne bicie serca
- szybsze niż zwykle bicie serca
- odczuwanie bicia serca (*kołatanie serca*)
- wysypka
- drżenie
- zaburzenia smaku.

### **Rzadkie działania niepożądane**

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- trudności i ból przy oddawaniu moczu - mogą to być objawy niedrożności pęcherza moczowego lub zatrzymania moczu.

### **Inne działania niepożądane**

Inne działania niepożądane występowały u bardzo małej liczby osób, ale ich dokładna częstość nie jest znana:

- Zaburzenia widzenia lub ból oczu spowodowane wysokim ciśnieniem (możliwe objawy jaskry).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ANORO**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, zasobniku z folii i inhalatorze po ‘EXP’. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w zasobniku z laminowanej folii w celu ochrony przed wilgocią. Nie otwierać pokrywającej folii dopóki pacjent nie jest gotowy do inhalacji dawki leku.

Inhalator może być stosowany nie dłużej niż 6 tygodni, począwszy od dnia w którym zasobnik został otwarty. Na etykiecie inhalatora w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy go wyrzucić. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po wyjęciu inhalatora z zasobnika.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Jeśli lek przechowywany jest w lodówce, przed użyciem należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej przez co najmniej godzinę.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ANORO**

Substancjami czynnymi leku są: umeklidyniowy bromek i wilanterol.

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 55 mikrogramów umeklidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeklidyniowego bromku) i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.

### **Jak wygląda lek ANORO i co zawiera opakowanie**

Inhalator z jasnoszarą, plastikową obudową, czerwoną pokrywą ustnika i licznikiem dawek. Opakowanie inhalatora jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową i zawiera saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność w opakowaniu.

Substancje czynne występują w postaci białego proszku, w oddzielnych blistrach wewnątrz inhalatora. Każdy inhalator zawiera 7 lub 30 dawek. Dostępne jest także opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 inhalatory po 30) dawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Wielka Brytania

Wytwórca:

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire  
SG12 0DJ  
Wielka Brytania

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Harmire Road,  
Barnard Castle,  
County Durham DL12 8DT,  
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксосмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 397000  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Szczegółowa instrukcja stosowania

### Co to jest inhalator?

Przed pierwszym zastosowaniem leku ANORO, nie ma potrzeby sprawdzania, czy inhalator działa poprawnie; zawiera on podzielone dawki i jest gotowy do użycia.

Inhalator jest dostarczany w opakowaniu zawierającym saszetkę ze **środkiem pochłaniającym wilgoć**, aby zmniejszyć wilgotność. Po otwarciu opakowania saszetkę należy wyrzucić – nie należy jej jeść ani wdychać.

Po wyjęciu inhalatora z opakowania (zasobnika z laminowanej folii), pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". **Nie należy jej otwierać, dopóki pacjent nie jest gotowy do inhalacji dawki leku.** Na etykiecie inhalatora w polu występującym po słowach „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować. Zasobnik po pierwszym otwarciu można wyrzucić.

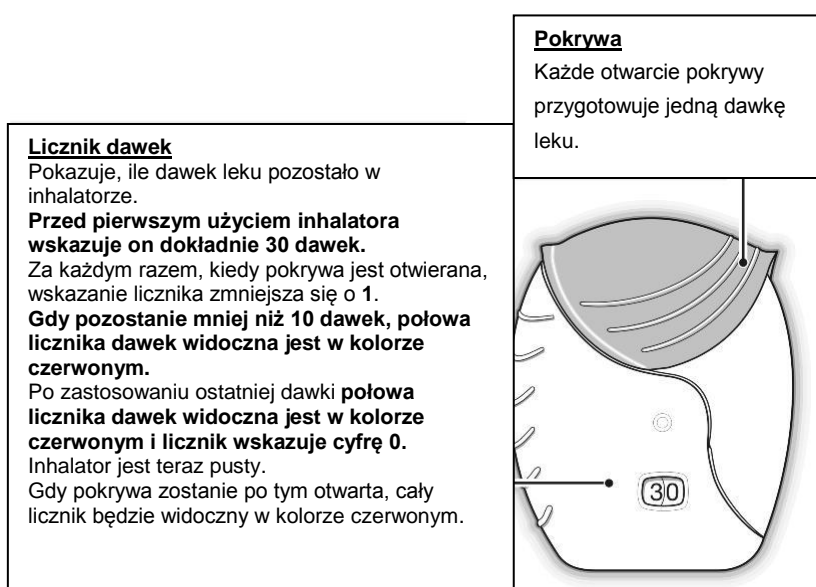
Przedstawiona poniżej szczegółowa instrukcja stosowania inhalatora zawierającego 30 dawek dotyczy również inhalatora zawierającego 7 dawek.

### Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania

#### Gdy pokrywa inhalatora Ellipta jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona.

Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji.

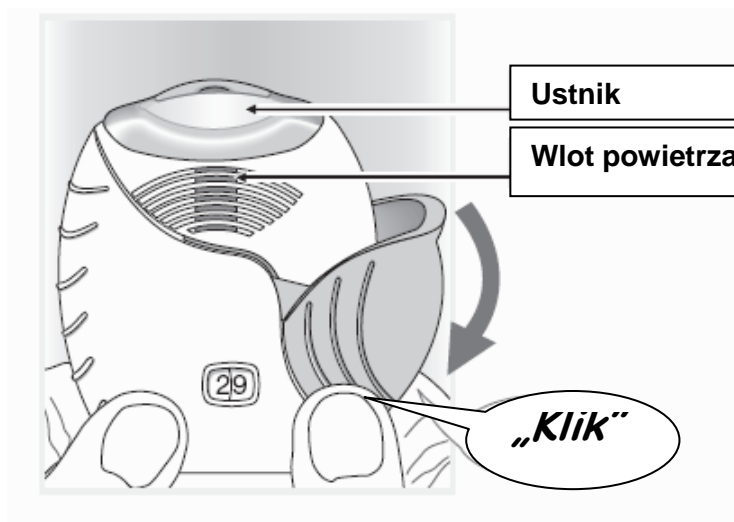
Nie jest możliwe przypadkowe zastosowanie większej ilości leku lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.



### 1) Przygotowanie dawki

**Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy do przyjęcia dawki. Nie wstrząsać inhalatorem.**

- Należy przesunąć pokrywę w dół, aż do usłyszenia „kliknięcia”.



Lek jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1.

- **Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu kliknięcia oznacza to, że inhalator nie dostarczy leku.**  
Należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.

## 2) Wykonanie inhalacji leku

- **Inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech.**  
Nie wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.
- **Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.**  
Nie blokować palcami wlotu powietrza.

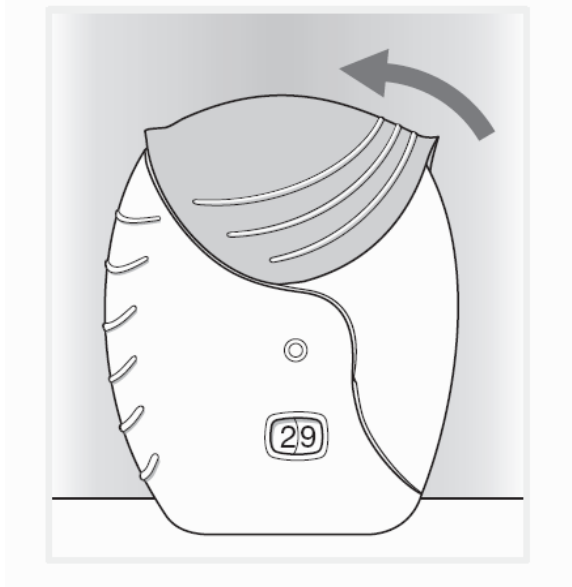


- Należy wykonać jeden długi, spokojny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (co najmniej 3-4 sekundy).
- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać powoli spokojny wydech.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

### 3) Zamykanie inhalatora

Aby oczyścić ustnik, należy użyć **suchej ściereczki przed** zamknięciem pokrywy inhalatora.



- Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.



**ANEKS IV**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ  
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji umeklidyniowego bromku z wilanterolem, CHMP doszedł do następujących wniosków naukowych:

W sumie otrzymano 30 zgłoszeń spontanicznych opisujących 31 zdarzeń niepożądanych, według wcześniej zdefiniowanych określeń, dotyczących zdarzeń niepożądanych ze strony układu moczowego związanych z umeklidyniowym bromkiem w połączeniu z wilanterolem (UMEC/VI).

Z wyżej wymienionych zgłoszeń spontanicznych, w sumie 12 przypadków uznano za wystarczająco szczegółowe, aby przeprowadzić pełną ocenę, i obejmowały one 13 zdarzeń niepożądanych dotyczących układu moczowego: 8 ciężkich z zatrzymaniem moczu, 2 ciężkie z niedrożnością dróg moczowych, 2 nieciężkie ze zmniejszeniem przepływu moczu i 1 ze zmniejszeniem częstości mikcji. W 7 na 12 ocenianych przypadków objawy niepożądane pojawiły się po  $\leq 2$  tygodniach od rozpoczęcia leczenia UMEC/VI, po początkowym braku objawów niepożądanych. W 8 przypadkach były dowody pozytywnego ich ustąpienia po odstawieniu UMEC/VI.

"Zatrzymanie moczu" jest znanym działaniem niepożądanym leków przeciwcholinergicznym (Halpin, 2015 Stephenson, 2011; Afonso, 2011), a ostrzeżenie zalecające stosowanie UMEC/VI z ostrożnością u pacjentów z zatrzymaniem moczu, jest już zawarte w ChPL.

Na podstawie wyników skumulowanych ocen oraz biorąc pod uwagę farmakologiczne prawdopodobieństwo przeciwcholinergicznego wpływu na układ moczowy, istnieją wystarczająco mocne dowody uzasadniające wprowadzenie "zatrzymania moczu, przeszkody podęcherzowej i bolesnego oddawania moczu" jako działań niepożądanych związanych z UMEC/VI do druków informacyjnych produktu leczniczego.

Dlatego też, w świetle danych przedstawionych w przeglądanych okresowych raportach o bezpieczeństwie stosowania (PSUR), PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających umeklidyniowy bromek w połączeniu z wilanterolem były uzasadnione.

CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji umeklidyniowego bromku z wilanterolem CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną umeklidyniowy bromek z wilanterolem pozostaje niezmienny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.