

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Anoro[®] Ellipta[®], 22 mikrograma/doza +55 mikrograma/doza, prašak za inhalaciju, podeljen

INN: vilanterol, umeklidinijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (doza leka koja se oslobodi iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 22 mikrograma vilanterola (u obliku vilanterol-trifenatata) i 65 mikrograma umeklidinijum-bromida (što odgovara 55 mikrograma umeklidinijuma). Navedena količina odgovara odmerenoj dozi od 25 mikrograma vilanterola (u obliku vilanterol-trifenatata) i 74,2 mikrograma umeklidinijum-bromida (što odgovara 62,5 mikrograma umeklidinijuma).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna oslobođena doza leka Anoro Ellipta sadrži približno 25 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, podeljen.

Prašak bele boje u inhalatoru svetlosive boje (Ellipta) sa poklopcem nastavka za usta crvene boje i brojačem doza.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Anoro Ellipta je indikovao kao bronhodilatator u terapiji održavanja u cilju ublažavanja simptoma kod odraslih pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je jedna inhalacija leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/doza + 55 mikrograma/doza primenjena jednom dnevno.

Lek Anoro Ellipta je potrebno upotrebljavati jednom dnevno, svakog dana u isto vreme u cilju održavanja bronhodilatacije. Maksimalna doza koja može biti primenjena je jedna inhalacija leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/55 mikrograma jednom dnevno.

Posebne grupe pacijenata:

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Primena leka Anoro Ellipta nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i zato je potreban oprez prilikom primene leka u navedenoj populaciji pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Lek Anoro Ellipta nije pogodan za primenu u pedijatrijskoj populaciji (kod pacijenata mlađih od 18 godina) u terapiji HOBP.

Način primene:

Lek Anoro Ellipta je namenjen isključivo za inhalacionu upotrebu.

Inhalator Ellipta sadrži odmerene doze leka i spreman je za upotrebu.

Inhalator se nalazi u intermedijernom pakovanju od višeslojne folije koje sadrži kesicu sa sredstvom za sušenje u cilju smanjenja vlage. Nakon otvaranja intermedijernog pakovanja, kesicu sa sredstvom za sušenje ne treba otvarati i treba je odmah baciti. Sadržaj kesice sa sredstvom za sušenje ne treba jesti niti inhalirati.

Pacijente treba savetovati da ne otvaraju intermedijerno pakovanje, dok ne budu spremni za primenu doze inhalacionim putem.

Inhalator se nalazi u zatvorenom položaju kada se prvi put izvadi iz intermedijernog pakovanja od višeslojne folije.

Na nalepnici koja se nalazi na inhalatoru u predviđenom prostoru „Upotrebiti do:” upisati datum kada je inhalator potrebno baciti nakon otvaranja intermedijernog pakovanja. Odmah nakon otvaranja intermedijernog pakovanja upisati datum. Nakon otvaranja inhalator nije potrebno čuvati u intermedijernom pakovanju.

Ukoliko se poklopac inhalatora otvori i potom zatvori bez inhalacije leka, doza leka će se osloboditi. Oslobodena doza leka će ostati unutar inhalatora, međutim neće biti dostupna za inhalaciju.

Ne postoji mogućnost slučajnog uzimanja veće količine ili dvostruke doze leka prilikom jedne inhalacije leka.

Uputstvo za upotrebu:

a) Priprema doze

Otvorite poklopac inhalatora kada ste spremni da uzmete dozu leka. Nemojte tresti inhalator.

Povlačite poklopac prema dole sve dok ne čujete „klik”. Doza leka je sada spremna za primenu.

Broj na brojaču doza će se smanjiti za 1 u znak potvrde pripreme inhalatora. Ukoliko se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete „klik”, inhalator neće osloboditi dozu leka, te je potrebno poneti ga farmaceutu i posevetovati se s njim.

b) Kako inhalirati lek

Držite inhalator dalje od usta i izdahnite vazduh koliko je moguće do granice neprijatnosti. Nemojte izdisati u inhalator.

Postavite nastavak za usta između usana i čvrsto ga pritisnite usnama. Nemojte prstima blokirati otvore za vazduh u toku primene leka.

- Udahnite jednom, dugo, ravnomerno i duboko. Zadržite taj dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Lagano izdahnite vazduh.

Možda nećete osetiti ukus leka ili osetiti lek, čak i ukoliko koristite inhalator na pravilan način.

Ukoliko želite da očistite nastavak za usta, obrišite ga suvom tkaninom pre zatvaranja poklopca.

c) Zatvorite inhalator

Povucite poklopac prema gore, koliko je moguće, kako biste prekrili nastavak za usta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Astma

Vilanterol/umeklidinijum-bromid ne treba primenjivati kod pacijenata sa astmom, s obzirom na to da primena leka nije ispitivana u navedenoj populaciji pacijenata.

Paradokсни bronhospazam

Kao i prilikom primene druge inhalacione terapije, primena vilanterol/ umeklidinijum-bromida može dovesti do pojave paradoksnog bronhospazma, koji može biti opasan po život. Ukoliko dođe do pojave paradoksnog bronhospazma, primenu vilanterol/umeklidinijum-bromida treba prekinuti odmah, i ukoliko je potrebno, primeniti drugu terapiju.

Ne primenjuje se u akutnim epizodama

Primena vilanterol/umeklidinijum-bromida nije indikovana za terapiju akutnih epizoda bronhospazma.

Pogoršanje bolesti

Učestala primena bronhodilatatora kratkog dejstva za ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje bolesti. U slučaju pogoršanja HOBP u toku terapije vilanterol/umeklidinijum-bromidom, potrebno je ponovo proceniti stanje pacijenta i terapiju HOBP-a.

Dejstva na kardiovaskularni sistem

Nakon primene lekova iz grupe antagonista muskarinskih receptora i grupe simpatomimetika, uključujući i primenu vilanterol/umeklidinijum-bromida, može doći do pojave dejstava na kardiovaskularni sistem, kao što su srčane aritmije, npr. atrijska fibrilacija i tahikardija. Pacijenti sa klinički značajnim, nekontrolisanim srčanim oboljenjem su bili izostavljeni iz kliničkih ispitivanja. Prema tome, vilanterol/umeklidinijum-bromid bi trebalo sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa teškim kardiovaskularnim poremećajima.

Antimuskarinska aktivnost

Usled antimuskarinskog dejstva, vilanterol/umeklidinijum-bromid treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa urinarnom retencijom ili glaukomom uskog ugla.

Hipokalemija

Primena beta₂-adrenegričkih agonista može dovesti do značajne hipokalemije kod pojedinih pacijenata, usled čega može doći do pojave neželjenih dejstava na kardiovaskularni sistem. Smanjenje koncentracije kalijuma u krvi je obično prolaznog karaktera i ne zahteva primenu dodatne terapije.

U okviru kliničkih ispitivanja, prilikom primene preporučene terapijske doze leka Anoro Ellipta nisu uočeni klinički značajni uticaji hipokalemije. Potreban je oprez prilikom istovremene primene vilanterol/umeklidinijum-bromida i drugih lekova koji takođe mogu dovesti do pojave hipokalemije (videti odeljak 4.5).

Hiperglikemija

Kod pojedinih pacijenata, primena beta₂-adrenegričkih agonista može dovesti do pojave hiperglikemije prolaznog karaktera.

U okviru kliničkih ispitivanja, prilikom primene preporučene terapijske doze vilanterol/umeklidinijum-bromida nisu uočena klinički značajna dejstva na koncentraciju glukoze u krvi. Kod pacijenata sa dijabetesom, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi nakon uvođenja vilanterol/umeklidinijum-bromida u terapiju.

Prisustvo drugih oboljenja

Vilanterol/umeklidinijum-bromid treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom, kao i kod pacijenata koji su neuobičajeno osetljivi na dejstvo beta₂-adrenergičkih agonista.

Pomoćne supstance

Lek Anoro Ellipta sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcija sa beta blokatorima

Primena lekova koji sadrže beta₂-adrenegričke blokatore može oslabiti ili antagonizovati dejstvo beta₂-adrenegričkih agonista, kao što je vilanterol. Potrebno je izbegavati istovremenu primenu neselektivnih i selektivnih beta₂-adrenegričkih blokatora, osim ukoliko postoje opravdani razlozi za njihovu primenu.

Interakcije zasnovane na metabolizmu i transporterima

Vilanterol je supstrat citohroma P450 3A4 (CYP3A4). Istovremena primena leka sa snažnim CYP3A4 inhibitorima (npr. ketokonazol, klaritromicin, itraconazol, ritonavir, telitromicin) može inhibirati metabolizam vilanterola i dovesti do povećane sistemske izloženosti vilanterolu. Istovremena primena sa ketokonazolom (400 mg) kod zdravih dobrovoljaca dovela je do povećanja srednje vrednosti PIK_(0-t) vilanterola za 65% i srednje vrednosti C_{max} za 22%. Povećanje izloženosti vilanterolu nije udruženo sa povećanjem sistemskih dejstva beta-adrenegričkih agonista na srčani ritam, koncentraciju kalijuma u krvi ili QT interval (korigovan metodom prema Fridericiji). Savetuje se oprez prilikom istovremene primene vilanterola/umeklidinijum-bromida sa ketokonazolom i ostalim poznatim snažnim CYP3A4 inhibitorima, s obzirom na to da postoji rizik od povećane sistemske izloženosti vilanterolu, što može dovesti do povećanog rizika od pojave neželjenih reakcija. Verapamil, umereni CYP3A4 inhibitor, nije značajno uticao na farmakokinetiku vilanterola.

Umeklidinijum je supstrat citohroma P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinijuma u stanju ravnoteže procenjavana je kod zdravih dobrovoljaca kojima nedostaje CYP2D6 (slabi metabolizeri). Nije zabeležen uticaj na vrednost PIK ili C_{max} umeklidinijuma pri primeni 8 puta većih doza. Prilikom primene 16 puta većih doza zabeležena je približno 1,3 puta veća vrednost PIK umeklidinijuma, bez uticaja na vrednost C_{max} umeklidinijuma. S obzirom na raspon navedenih promena, ne očekuju se klinički značajne interakcije ukoliko se vilanterol/umeklidinijum-bromid istovremeno primenjuje sa CYP2D6 inhibitorima ili ukoliko se vilanterol/umeklidinijum-bromid primenjuje pacijentima sa genetskim nedostatkom aktivnosti CYP2D6 (slabi metabolizeri).

Vilanterol i umeklidinijum su supstrati za P-glikoprotein transporter (P-gp). Uticaj umerenog inhibitora P-glikoproteina, verapamila (240 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku vilanterola i umeklidinijuma u stanju ravnoteže, procenjivan je kod zdravih dobrovoljaca. Nije zabeležen uticaj verapamila na vrednost C_{max} vilanterola ili umeklidinijuma. Zabeleženo je približno 1,4 puta povećanje vrednosti PIK-a umeklidinijuma, dok nije bilo uticaja na vrednost PIK-a vilanterola. S obzirom na raspon navedenih promena, ne očekuju se klinički značajne interakcije ukoliko se vilanterol/umeklidinijum-bromid istovremeno primenjuje sa inhibitorima P-glikoproteina.

Drugi antimuskarinici i simpatomimetici

Nije ispitivana istovremena primena leka vilanterol/umeklidinijum-bromida sa drugim lekovima iz grupe dugodelujućih muskarinskih antagonista, dugodelujućih beta₂-adrenergičkih agonista ili lekova koji sadrže aktivnu supstancu iz bilo koje od navedenih grupa, pa se ne preporučuje njihova istovremena primena jer bi mogla potencirati poznata neželjena dejstva koja se javljaju prilikom primene inhalacionih muskarinskih antagonista ili beta₂-adrenergičkih agonista (videti odeljke 4.4 i 4.9).

Hipokalemija

Istovremena primena uz primenu terapije lekovima koji uzrokuju hipokalemiju kao što su derivati metilksantina, steroidi ili diuretici koji ne štede kalijum može potencirati moguće hipokalemijsko dejstvo beta₂-adrenergičkih agonista, te se zato preporučuje primena uz oprez (videti odeljak 4.4.).

Primena drugih lekova za HOBP

Iako nisu sprovedena formalna *in vivo* ispitivanja interakcije lekova, pri istovremenoj inhalacionoj primeni leka Anoro Ellipta i drugih lekova za terapiju HOBP, uključujući kratkododelujuće bronhodilatatore iz grupe simpatomimetika i inhalacione kortikosteroide nije bilo kliničkih dokaza interakcije između navedenih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni vilanterol-trifenat/umeklidinijum-bromida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost nakon primene vilanterola, pri koncentracijama izloženosti koji nisu klinički značajni (videti odeljak 5.3).

Lek Anoro Ellipta se u toku trudnoće može primenjivati samo ukoliko je očekivana korist za majku veća od potencijalnog rizika po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se vilanterol-trifenat ili umeklidinijum-bromida izlučuju u majčino mleko. Međutim, detektovano je prisustvo ostalih beta₂-adrenegričkih agonista u majčinom mleku. Nije moguće isključiti rizik za novorođenčad/odročad. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Anoro Ellipta mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Anoro Ellipta za ženu.

Plodnost

Nema podataka o uticaju primene vilanterol/umeklidinijum-bromida na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu dokazala uticaj umeklidinijum-bromida ili vilanterol-trifenatata na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Anoro Ellipta nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo udruženo sa primenom vilanterol/umeklidinijum-bromida bilo je nazofaringitis (9%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednosni profil leka Anoro Ellipta zasniva se na iskustvu povezanom sa bezbednošću primene vilanterol/umeklidinijum-bromida i njegovih pojedinačnih supstanci u kliničkom razvojnom programu koji je obuhvatao 6855 pacijenata sa HOBP kao i prilikom spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija. Klinički razvojni program je uključivao 2354 pacijenata koji su primenjivali vilanterol/umeklidinijum-bromid jednom dnevno u okviru faze III kliničkih ispitivanja u trajanju od 24 nedelje ili više, od kojih je 1296 pacijenata bilo na terapiji preporučenom dozom od 22 mikrograma/55 mikrograma u trajanju od 24 nedelje, 832 pacijenta bilo na terapiji većom dozom 22 mikrograma/113 mikrograma u trajanju od 24 nedelje i 226 pacijenata bilo na terapiji dozom od 22 mikrograma/113 mikrograma u ispitivanju u trajanju od 12 meseci.

Učestalost pojave neželjenih reakcija navedenih u tabeli u nastavku teksta uključuje okvirnu incidencu pojave neželjenih dejstava dobijenu nakon objedinjenih podataka iz pet ispitivanja u trajanju od 24 nedelja i ispitivanja bezbednosti u trajanju od 12 meseci.

Neželjena dejstva, navedena su u daljem tekstu, prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti pojave neželjenih dejstava su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta	Često
	Sinuzitis	Često
	Nazofaringitis	Često
	Faringitis	Često
	Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta	Često
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti uključujući:	
	Osip	Povremeno
	Anafilaksu, angioedem i urtikariju	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
	Tremor	Povremeno
	Disgeuzija	Povremeno
	Vrtoglavica	Nepoznato
Poremećaji oka	Zamućen vid	Retko
	Glaukom	Retko
	Povećanje intraokularnog pritiska	Retko
Kardiološki poremećaji	Atrijalna fibrilacija	Povremeno
	Supraventrikularna tahikardija	Povremeno
	Idioventrikularni ritam	Povremeno

	Tahikardija	Povremeno
	Supraventrikularne ekstrasistole	Povremeno
	Palpitacije	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
	Bol u usnoj duplji i ždrelu	Često
	Disfonija	Povremeno
	Paradokсни bronhospazam	Retko
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija	Često
	Suva usta	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retencija urina	Retko
	Dizurija	Retko
	Subvezikalna opstrukcija	Retko

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zbog dejstava pojedinačnih supstanci, predoziranje vilanterol/umeclidinijum-bromidaom verovatno će dovesti do pojave znakova i simptoma koji odgovaraju poznatim neželjenim dejstvima koja se javljaju nakon primene inhalacionih muskarinskih antagonista (npr. suva usta, poremećaji akomodacije oka i tahikardija) ili onima koja se javljaju nakon predoziranja drugim beta₂-adrenergičkim antagonistima (npr. aritmije, tremor, glavobolja, palpitacije, mučnina, hiperglikemija i hipokalemija).

Ukoliko dođe do predoziranja potrebno je primeniti suportivnu terapiju uz odgovarajuće praćenje stanja pacijenta ukoliko je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici, inhalacioni

ATC kod: R03AL03

Mehanizam dejstva:

Vilanterol/umeklidinijum predstavlja kombinaciju inhalacionog dugodelujućeg antagonista muskarinskih receptora i dugodelujućeg agonista beta₂-adrenergičkih receptora (LAMA/LABA). Nakon inhalacije oralnim putem, obe aktivne supstance deluju lokalno u disajnim putevima dovodeći do bronhodilatacije odvojenim mehanizmima.

Vilanterol

Vilanterol je selektivni dugodelujući agonista beta₂-adrenergičkih receptora (beta₂-adrenergički agonist). Farmakološka dejstva lekova iz grupe beta₂-adrenergičkih agonista, uključujući vilanterol, mogu se delimično pripisati stimulaciji intracelularne adenilat ciklaze, enzima koji katalizuje konverziju adenozin trifosfata (ATP) u ciklični 3',5'-adenozin monofosfat (ciklični AMP). Povećanje vrednosti cikličnog AMP uzrokuje relaksaciju glatke muskulature bronhija i inhibira oslobađanje medijatora, koji učestvuju u reakcijama rane preosetljivosti, iz ćelija, posebno iz mastocita.

Umeklidinijum

Umeklidinijum je dugodelujući antagonist muskarinskih receptora (antiholinergik). Derivat je hinuklidina koji deluje na više različitih podtipova muskarinskih receptora. Bronhodilatatorno dejstvo umeklidinijuma postiže se kompetitivnom inhibicijom vezivanja acetilholina za muskarinske receptore na glatkoj muskulaturi disajnih puteva. U pretkliničkim modelima, umeklidinijum pokazuje sporu reverzibilnost za M3 podtipove muskarinskih receptora kod ljudi *in vitro* i dugotrajnu aktivnost *in vivo* ukoliko se primenjuje direktno u pluća.

Farmakodinamsko dejstvo

U okviru faze III ispitivanja u trajanju od 6 meseci, primena vilanterola/umeklidinijuma jednom dnevno, dovela je do klinički značajnog poboljšanja funkcije pluća u odnosu na primenu placeba (izmereno na osnovu forsiranog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi [FEV₁]) unutar perioda od 24 časa, što je evidentirano nakon 15 minuta od primene prve doze (poboljšanje za 112 mL u odnosu na placebo (p<0,001*). Nakon primene unutar perioda od 24 nedelje, srednja vrednost poboljšanja FEV₁ unutar 6 sati nakon primene leka u odnosu na primenu placeba iznosila je 224 mL (p<0,001*). Ne postoje podaci o pojavi tahifilaksije na dejstvo leka Anoro Ellipta tokom perioda primene.

Elektrofiziologija srca

Uticaj vilanterola/umeklidinijuma na QT interval je ispitivan u placebo i aktivno kontrolisanoj QT studiji (moksifloksacin) u kojoj je vilanterol/umeklidinijum primenjen kod 103 zdrava ispitanika jednom dnevno u dozi od 22 mikrograma/113 mikrograma ili 100 mikrograma/ 500 mikrograma (odmerena doza sadrži 8 puta veću dozu umeklidinijuma od preporučene i 4 puta veću dozu vilanterola od preporučene) tokom 10 dana. Maksimalna srednja vrednost razlike u produženju QT-intervalu (korekcija metodom prema Fridericiji, QT_{cF}) u odnosu na placebo, nakon korekcije za početnu vrednost iznosila je 4,3 (90% CI=2,2 do 6,4) milisekunde uočeno 10 minuta nakon primene vilanterola/umeklidinijuma u dozi od 22 mikrograma/113 mikrograma i 8,2 milisekunde (90% CI=6,2 do 10,2) uočeno 30 minuta nakon primene vilanterola/umeklidinijuma u dozi od 100 mikrograma/500 mikrograma. Prema tome, nakon primene vilanterola/umeklidinijuma, u dozi od 22 mikrograma/113 mikrograma nije zabeležen klinički značajan proaritmijski potencijal povezan sa produženjem QT-intervalu.

Takođe je uočeno dozno-zavisno ubrzanje srčanog ritma. Maksimalna srednja razlika frekvence srčanog ritma u odnosu na primenu placeba, nakon korekcije za početnu vrednost, iznosila je 8,4% (90% CI=7,0 do 9,8) otkucaja u minutu, zabeleženo 10 minuta nakon primene vilanterola/umeklidinijuma, u dozi od 22 mikrograma/113 mikrograma, i 20,3 (90% CI=18,9 do 21,7) nakon primene vilanterola/umeklidinijuma u dozi od 100 mikrograma/500 mikrograma.

*U okviru navedenog ispitivanja korišćen je postupak statističkog ispitivanja koji je zasnovan na postepenom smanjivanju doze (engl. *step-down*); navedeno poređenje je bilo ispod poređenja kojim nije postignuta statistička značajnost. Zato se statistička značajnost navedenog poređenja ne može utvrditi.

Osim toga, nisu zabeležena klinički značajna dejstva na srčani ritam u okviru 24-časovnog Holter monitoringa kod 53 ispitanika sa HOBP, koji su koristili vilanterol/umeklidinijum u dozi od 22 mikrograma/55 mikrograma, jednom dnevno u okviru ispitivanja u trajanju od 6 meseci, ni kod dodatnih 55 ispitanika koji su koristili vilanterol/umeklidinijum u dozi od 22 mikrograma/113 mikrograma jednom dnevno u okviru drugog ispitivanja u trajanju od 6 meseci, kao ni kod 226 ispitanika koji su koristili vilanterol/umeklidinijum u dozi od 22 mikrograma/113 mikrograma jednom dnevno u okviru ispitivanja u trajanju od 12 meseci.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička efikasnost vilanterola/umeklidinijuma, primenjenog jednom dnevno, procenjivana je u okviru 8 kliničkih ispitivanja faze III kod 6835 ispitanika sa kliničkom dijagnozom HOBP; 5618 ispitanika u okviru 5 ispitivanja u trajanju od 6 meseci (dva ispitivanja kontrolisana placebom, tri uporedna ispitivanja kontrolisana tiotropijumom), 655 ispitanika u okviru dva ispitivanja izdržljivost pri fizičkom naporu/plućne funkcije u trajanju od tri meseca i 562 ispitanika u okviru suportivnih ispitivanja u trajanju od 12 meseci.

Dejstva na funkciju pluća

Primenom leka Anoro Ellipta u okviru nekoliko ispitivanja pokazano je poboljšanje funkcije pluća (definisano promenom FEV₁ na kraju doznog intervala u odnosu na početnu vrednost). U okviru ispitivanja faze III u trajanju od 6 meseci, primena leka Anoro Ellipta nakon perioda od 24 nedelje, pokazala je statistički značajno poboljšanje najniže vrednosti FEV₁ (primarni cilj ispitivanja) u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo i grupe kojima su primenjene aktivne supstance leka pojedinačno. Osim toga, u dva od tri ispitivanja sa aktivnim poredbenim lekom u trajanju od 6 meseci, lek Anoro Ellipta je pokazao klinički važno i statistički značajno poboljšanje najniže vrednosti FEV₁ u poređenju sa primenom tiotropijuma i brojčano veće poboljšanje u poređenju sa tiotropijumom u okviru trećeg ispitivanja sa aktivnim poredbenim lekom (videti Tabelu 1.) Nije zabeleženo slabljenje bronhodilatatornog dejstva tokom vremena.

Uticaj na simptome bolesti

Dispneja:

Primena leka Anoro Ellipta dovela je do statistički značajnog i klinički važnog smanjenja nedostatka vazduha procenjenog na osnovu povećanja srednje vrednosti Indeksa promene dispneje (engl. *Transitional Dyspnea Index – TDI*) nakon perioda primene od 24 nedelje (ključni sekundarni cilj ispitivanja) u odnosu na primenu placeba (videti tabelu 1.) Povećanja srednjih vrednosti TDI u odnosu na svaku pojedinačnu supstancu leka u obliku monoterapije i primenu tiotropijuma nije bilo statistički značajno (videti tabelu 1.).

Procenat pacijenata koji su nakon perioda primene od 24 nedelje odgovorili najmanje sa minimalnom klinički značajnom razlikom (engl. *Minimum clinically important difference - MCID*) od 1 jedinice srednje vrednosti TDI bio je veći nakon primene leka Anoro Ellipta (58%) u odnosu na primenu placeba (41%) i primenu pojedinačnih supstanci leka u obliku monoterapije (51% nakon primene vilanterola i 53% nakon primene umeklidinijuma).

Kvalitet života u pogledu zdravstvenog stanja:

Primena leka Anoro Ellipta dovela je do poboljšanja kvaliteta života u pogledu zdravstvenog stanja mereno korišćenjem upitnika SGRQ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*), što je pokazano smanjenjem ukupnog skora SGRQ nakon perioda primene od 24 nedelje u odnosu na placebo i na primenu pojedinačnih komponenti leka u obliku monoterapije (videti tabelu 1.). Primena leka Anoro Ellipta pokazala je statistički značajno smanjenje ukupnog skora SGRQ u odnosu na primenu tiotropijuma u jednom od tri ispitivanja sa aktivnim poredbenim lekom (videti tabelu 1.).

Procenat pacijenata koji su nakon perioda primene od 24 nedelja odgovorili najmanje sa minimalnom klinički značajnom razlikom (engl. *Minimum clinically important difference, MCID*) skora SGRQ (definisano kao smanjenje za 4 jedinice u odnosu na početnu vrednost) bio je veći nakon primene leka Anoro Ellipta (49%) u odnosu na placebo (34%) i pojedinačnih aktivnih supstanci leka u obliku monoterapije (48% nakon primene vilanterola i 44% nakon primene umeklidinijuma). U okviru jednog ispitivanja sa aktivnim poredbenim lekom, klinički značajno poboljšanje SGRQ skora nakon perioda primene od 24 nedelje zabeleženo je kod većeg procenta pacijenata koji su koristili lek Anoro Ellipta (53%) u odnosu na primenu tiotropijuma (46%). U druga dva ispitivanja sa aktivnim poredbenim lekom, dobijen je sličan udeo pacijenata

koji su odgovorili najmanje sa minimalnom klinički značajnom razlikom (engl. *Minimum clinically important difference - MCID*) prilikom primene leka Anoro Ellipta i primene tiotropijuma; 49% i 54% pri primeni leka Anoro Ellipta odnosno 52% i 55% pri primeni tiotropijuma.

Primena terapije za brzo uklanjanje simptoma

Primena leka Anoro Ellipta umanjila je upotrebu salbutamola (terapije za brzo uklanjanje simptoma) u periodu od 1 do 24 nedelje u odnosu na primenu placeba i umeklidinijuma (videti tabelu 1.) i dovela do povećanja, u odnosu na početnu vrednost, broja dana kada nije bilo potrebe za primenom terapije za brzo uklanjanje simptoma (u proseku 11,1%) u poređenju sa smanjenjem u odnosu na početnu vrednost primene placeba (u proseku 0,9%).

U okviru tri kontrolisana ispitivanja sa aktivnim poredbenim lekom u trajanju od 6 meseci, primena leka Anoro Ellipta umanjila je upotrebu salbutamola (terapije za brzo uklanjanje simptoma) u odnosu na tiotropijum, sa statistički značajnim smanjenjem zabeleženim u dva ispitivanja (videti tabelu 1.). Primena leka Anoro Ellipta u okviru sva tri ispitivanja je dovela do većeg povećanja u odnosu na početnu vrednost broja dana kada nije bilo potrebe za primenom terapije za brzo uklanjanje simptoma (raspon u proseku od 17,6% do 21,5%) u odnosu na primenu tiotropijuma (raspon u proseku od 11,7% do 13,4%).

Tabela 1. Ishodi primene leka povezani sa plućnom funkcijom, simptomima i kvalitetom života povezanim sa zdravstvenim stanjem u 24-toj nedelji

Primena terapije u poređenju sa primenom leka Anoro Ellipta, 22mikrograma/55mikrograma	Terapijska razlika ¹ (95% intervali pouzdanosti, p-vrednost)			
	Najniža vrednost FEV ₁ (mL)	Ukupan TDI rezultat	Ukupan SGRQ rezultat	Primena leka za hitno ublažavanje simptoma ³
primena leka Anoro Ellipta (N=413) u odnosu na primenu placeba (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*
primena leka Anoro Ellipta (N=413) u odnosu na primenu 55 mikrograma umeklidinijuma (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*
primena leka Anoro Ellipta (N=413) u odnosu na primenu 22 mikrograma vilanterola (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
primena leka Anoro Ellipta (N=454) u odnosu na primenu 18 mikrograma tiotropijuma (N=451) (ispitivanje ZEP117115)	112 (81;144) <0,001	n/p	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
primena leka Anoro Ellipta (N=207) u odnosu na primenu 18 mikrograma tiotropijuma (N=203) (ispitivanje DB2113360)	90 (39; 141) <0,001	0,1 ² (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
primena leka Anoro Ellipta (N=217) u odnosu na primenu 18 mikrograma tiotropijuma (N=215) (ispitivanje DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = broj pacijenata u populaciji kojoj je namenjena primena leka

n/p = nije procenjavano

1. srednja vrednost najmanjih kvadrata
2. objedinjeni podaci iz ispitivanja DB2113360 i DB2113374
3. razlika u srednjem broju udisaja leka po danu u periodu od 1. do 24. nedelje

Primena veće doze vilanterola/umeklidinijuma (22 mikrograma/113 mikrograma) je takođe ispitivana u okviru kontrolisanog ispitivanja uz primenu placeba u trajanju od 24 nedelje i dva od tri aktivno kontrolisana ispitivanja u trajanju od 24 nedelje. Dobijeni rezultati bili su slični rezultatima dobijenim pri primeni leka Anoro Ellipta obezbeđujući dodatne podatke koji dokazuju efikasnost leka Anoro Ellipta.

HOBP egzacerbacije

U okviru placebo kontrolisanog ispitivanja u trajanju od 24 nedelje kod pacijenata sa simptomatskom HOBP, primena leka Anoro Ellipta umanjila je rizik od pojave umerenih/teških HOBP egzacerbacija za 50% u odnosu na primenu placeba (na osnovu vremena do pojave prve egzacerbacije: *Hazard Ratio* (HR) 0,5; 95% CI: 0,3; 0,8;p=0,004*); za 20% u odnosu na primenu umeklidinijuma (HR 0,8; 95% CI: 0,5; 1,3;p=0,391); i za 30% u odnosu na primenu vilanterola (HR 0,7; 95% CI: 0,4; 1,1; p=0,121). Na osnovu podataka dobijenih u okviru tri aktivno kontrolisana ispitivanja, kod pacijenata sa simptomatskom HOBP, rizik od pojave umerenih/teških HOBP egzacerbacija u odnosu na primenu tiotropijuma u okviru jednog ispitivanja smanjen je za 50% (HR 0,5; 95% CI: 0,3; 1,0; p=0,044). U okviru druga dva ispitivanja, rizik od pojave

*U okviru navedenog ispitivanja korišćen je postupak statističkog ispitivanja koji je zasnovan na postepenom smanjivanju doze (engl. *step-down*); navedeno poređenje je bilo ispod poređenja kojim nije postignuta statistička značajnost. Zato se statistička značajnost navedenog poređenja ne može utvrditi.

u okviru tri aktivno kontrolisana ispitivanja, kod pacijenata sa simptomatskom HOBP, rizik od pojave umerenih/teških HOBP egzacerbacija u odnosu na primenu tiotropijuma u okviru jednog ispitivanja smanjen je za 50% (HR 0,5; 95% CI: 0,3; 1,0; p=0,044). U okviru druga dva ispitivanja, rizik od pojave umerenih/teških HOBP egzacerbacija je bio povećan za 20% i 90% (HR 1,2; 95% CI: 0,5; 2,6; p=0,709 i HR 1,9; 95% CI: 1,0; 3,6; p=0,062). Navedena ispitivanja nisu bila posebno dizajnirana za procenu uticaja terapije na egzacerbacije HOBP, pa su u slučaju pojave egzacerbacija pacijenti bili isključeni iz ispitivanja.

Dodatna ispitivanja efikasnosti

U okviru randomizovanog, dvostruko slepog, ispitivanja u trajanju od 52 nedelje (CTT116855, IMPACT), ukupno 10355 pacijenata sa simptomatskom HOBP i jednom ili više umerenih do teških egzacerbacija u anamnezi u prethodnih 12 meseci bilo je randomizovano (1:2:2) u cilju primene kombinacije vilanterol/umeclidinijum 22/55 mikrograma, kombinacije vilanterol/umeclidinijum/flutikazonfuroat 22/55/92 mikrograma ili kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat 22/92 mikrograma u vidu jedne inhalacije, jednom dnevno. Primaran parametar praćenja bilo je smanjenje godišnje stope umerenih i teških egzacerbacija kod ispitanika kojima je primenjena kombinacija vilanterol/umeclidinijum/flutikazonfuroat u poređenju sa primenom kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat ili primenom kombinacije vilanterol/umeclidinijum. Srednja vrednost godišnje stope egzacerbacija bila je 0,91 za vilanterol/umeclidinijum/flutikazonfuroat, 1,07 za vilanterol/flutikazonfuroat i 1,21 za vilanterol/umeclidinijum.

Primena kombinacije vilanterol/umeclidinijum/flutikazonfuroat u poređenju sa primenom kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat pokazala je statistički značajno smanjenje rizika od pojave umerenih/teških egzacerbacija za 14,8% (na osnovu analize vremena do pojave prve egzacerbacije) (*Hazard Ratio* 0,85; 95% CI: 0,80; 0,91; p<0,001) i smanjenje rizika od pojave umerenih/teških egzacerbacija za 16% u poređenju sa primenom kombinacije vilanterol/umeclidinijum (na osnovu analize vremena do pojave prve egzacerbacije) (*Hazard Ratio* 0,84; 95% CI: 0,78; 0,91; p<0,001).

Izdržljivost pri fizičkom naporu i plućni volumeni

Primena leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/55 mikrograma je u okviru jednog ispitivanja povećala vreme izdržljivosti pri fizičkom naporu u odnosu na primenu placeba, što je procenjeno testom izdržljivosti hodanjem u krug (engl. *Endurance Shuttle Walk Test*, ESWT), dok u okviru drugog ispitivanja nije došlo do povećanja izdržljivosti. Takođe, primena leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/55 mikrograma dovela je do povećanja plućnog volumena, izmereno u odnosu na placebo u obe studije kod odraslih pacijenata sa HOBP i hiperinflacijom (funkcionalni rezidualni kapacitet (FCR>120%)). U okviru prvog ispitivanja, primena leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/55 mikrograma dovela je do statistički značajnog i klinički relevantnog poboljšanja (na osnovu vrednosti minimalne klinički značajne razlike (engl. *minimal clinically important difference*, MCID između 45 i 85 sekundi) u odnosu na placebo s obzirom na to da vreme izdržljivosti pri fizičkom naporu (engl. *Exercise Endurance Time*, EET) izmereno 3 sata nakon primene doze leka u 12 nedelji (69,4 sekunde [p=0,003]). Poboljšanje EET vrednosti u odnosu na placebo zabeleženo je 2. dana i održavalo se u 6. i 12. nedelji. U okviru drugog ispitivanja, terapijska razlika u EET vrednosti između primene leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/55 mikrograma i primene placeba iznosila je 21,9 sekundi (p=0,234) u 12. nedelji.

Primena leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/55 mikrograma je u okviru prvog ispitivanja, u 12. nedelji, dovela do statistički značajnog poboljšanja plućnog volumena na kraju intervala i 3 sata nakon primene doze u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa primenom placeba (inspiratorni kapacitet 237 mL na kraju intervala i 316 mL nakon 3 sata; rezidualni volumen -466 mL na kraju intervala i -643 mL nakon 3 sata; funkcionalni rezidualni kapacitet: -351 mL na kraju intervala i -522 mL nakon 3 sata; p<0,001 za sve). U okviru drugog ispitivanja, primena leka Anoro Ellipta u jačini od 22 mikrograma/55 mikrograma je u 12. nedelji dovela do poboljšanja plućnog volumena na kraju intervala i 3 sata nakon primene doze u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa primenom placeba (inspiratorni kapacitet 198 mL na kraju intervala i 238 mL nakon 3 sata; rezidualni volumen -295 mL na kraju intervala i -351 mL nakon 3 sata; funkcionalni

rezidualni kapacitet: -238 mL na kraju intervala i -302 mL nakon 3 sata; $p < 0,001^*$ za sve).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove (EMA) je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Anoro Ellipta u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa HOBP (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kada se vilanterol i umeklidinijum primenjuju zajedno inhalaciom, farmakokinetika svake od navedenih supstanci bila je slična farmakokinetici zabeleženoj nakon primene svake od navedenih supstanci pojedinačno. U skladu sa navedenim, u cilju dobijanja farmakokinetike, svaka od navedenih aktivnih supstanci se može razmatrati zasebno.

Resorpcija

Vilanterol

Nakon inhalacione primene vilanterola kod zdravih dobrovoljaca, vrednost C_{max} se postiže nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost vilanterola primenjenog inhalacionim putem bila je u proseku 27% doze, pri čemu je udeo resorpcije oralnim putem bio zanemarljiv. Nakon inhalacione primene ponovljenih doza vilanterola, stanje ravnoteže je postignuto unutar perioda od 6 dana, dok se akumulacija povećala do 2,4 puta.

Umeklidinijum

Nakon inhalacione primene umeklidinijuma kod zdravih dobrovoljaca, vrednost C_{max} se postiže nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost umeklidinijuma primenjenog inhalacionim putem bila je u proseku 13% doze, pri čemu je udeo resorpcije oralnim putem bio zanemarljiv. Nakon inhalacione primene ponovljenih doza umeklidinijuma, stanje ravnoteže je postignuto unutar perioda od 7 do 10 dana, dok se akumulacija povećala 1,5 do 1,8 puta.

Distribucija

Vilanterol

Nakon intravenske primene kod zdravih dobrovoljaca, srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže iznosila je 165 litara. Vezivanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u proseku je iznosilo 94%.

Umeklidinijum

Nakon intravenske primene kod zdravih dobrovoljaca, srednja vrednost volumena distribucije iznosila je 86 litara. Vezivanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u proseku je iznosilo 89%.

Biotransformacija

Vilanterol

U okviru *in vitro* ispitivanja, pokazano je da se vilanterol prvenstveno metaboliše posredstvom citohroma P450 3A4 (CYP3A4), kao i da je vilanterol substrat P-glikoprotein (P-gp) transportera. Primarni metabolički putevi vilanterola su O-dealkilacija, čime se stvara niz metabolita sa značajno smanjenom β_1 i β_2 aktivnošću adrenergičkih agonista. U okviru ispitivanja kod ljudi, primenom oralnim putem vilanterola obeleženog radioaktivnim izotopom, dobijeni metabolički profili u plazmi bili su u skladu sa opsežnim metabolizmom prvog prolaza. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

*U okviru navedenog ispitivanja korišćen je postupak statističkog ispitivanja koji je zasnovan na postepenom smanjivanju doze (engl. *step-down*); navedeno poređenje je bilo ispod poređenja kojim nije postignuta statistička značajnost. Zato se statistička značajnost navedenog poređenja ne može utvrditi.

Umeklidinijum

U okviru *in vitro* ispitivanja, pokazano je da se umeklidinijum prvenstveno metaboliše posredstvom citohroma P450 2D6 (CYP2D6), kao i da je umeklidinijum supstrat P-glikoprotein (P-gp) transportera. Primarni metabolički putevi umeklidinijuma su oksidativni (hidroksilacija, O-dealkilacija) praćeni konjugacijom (glukuronidacija, itd), čime se stvara niz metabolita sa smanjenom farmakološkom aktivnošću ili za koje farmakološka aktivnost još nije ustanovljena. Sistemska izloženost metabolitima je mala.

Eliminacija

Vilanterol

Klirens iz plazme vilanterola nakon intravenske primene iznosio je 108 litara/sat. Nakon oralne primene vilanterola obeleženog radioizotopima, balans mase ukazuje da se 70% doze obeležene radioizotopima izlučuje urinom, dok se 30% eliminiše fecesom. Vilanterol se primarno eliminiše metaboličkim putem, nakon čega dolazi do ekskrecije metabolita u urin i feces. Poluvreme eliminacije vilanterola iz plazme nakon primene inhalacione doze unutar perioda od 10 dana je u proseku iznosilo 11 sati.

Umeklidinijum

Klirens iz plazme nakon intravenske primene iznosio je 151 litara/sat. Nakon intravenske primene, približno 58% primenjene doze obeležene radioizotopima (ili 73% zabeležene radioaktivnosti) eliminisalo se fecesom unutar 192 sata nakon primene doze. Urinom se izlučilo 22% primenjene doze obeležene radioizotopima unutar 168 sati (27% zabeležene radioaktivnosti). Eliminisanje supstanci koje potiču iz leka fecesom nakon intravenske primene, ukazuje na izlučivanje u žuč. Nakon oralne primene kod zdravih dobrovoljaca muškaraca, ukupna doza leka obeležena radioizotopima primarno se eliminisala fecesom (92% doze obeležene radioizotopima ili 99% zabeležene radioaktivnosti) unutar 168 sati nakon primene doze. Manje od 1% oralno primenjene doze (1% zabeležene radioaktivnosti) izlučilo se urinom, ukazujući na beznačajnu resorpciju nakon oralne primene. Poluvreme eliminacije umeklidinijuma iz plazme nakon inhalacione primene unutar perioda od 10 dana je u proseku iznosilo 19 sati kod zdravih dobrovoljaca, pri čemu se, u stanju dinamičke ravnoteže, 3-4% umeklidinijuma izlučilo nepromenjeno urinom.

Karakteristike leka primenjenog u posebnim grupama zdravih dobrovoljaca ili pacijenata

Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da su farmakokinetika vilanterola i umeklidinijuma bile slične kod pacijenata sa HOBP životnog doba 65 godina i starijih i kod pacijenata mlađih od 65 godina.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega nije zabeleženo povećanje u sistemske izloženosti bilo vilanterolu, bilo umeklidinijumu (vrednosti C_{max} i PIK) nakon primene vilanterola/umeklidinijuma u dozi koja sadrži dvostruko veću dozu umeklidinijuma od preporučene i preporučenu dozu vilanterola u odnosu na zdrave dobrovoljce. Takođe, nije zabeležena promena vezivanja za proteine plazme kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (engl. *Child-Pugh*, B nivo oštećenja) nije zabeleženo povećanje sistemske izloženosti bilo vilanterolu, bilo umeklidinijumu (vrednosti C_{max} i PIK) nakon primene vilanterola/umeklidinijuma u dozi koja sadrži dvostruko veću dozu umeklidinijuma od preporučene i preporučenu dozu vilanterola, ni dokazi o poremećaju u vezivanju za proteine plazme kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Primena vilanterola/umeklidinijuma nije procenjivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Ostale posebne populacije pacijenata

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da nije potrebno prilagođavanje doze vilanterola i umeklidinijuma u odnosu na životnu dob, rasu, pol, primenu inhalacionih kortikosteroida ili telesnu masu. U okviru ispitivanja sa slabim metabolizerima CYP2D6 nije pokazano klinički značajno dejstvo CYP2D6 genetskog polimorfizma na sistemske izloženosti umeklidinijumu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U okviru pretkliničkih ispitivanja primene vilanterola i umeklidinijuma, pojedinačno ili u kombinaciji, dobijeni rezultati su bili tipično udruženi sa primarnim farmakološkim dejstvom ili antagonistama muskarinskih receptora ili beta₂-adrenergičkih agonista i/ili lokalnom iritacijom. U tekstu u nastavku navedena su ispitivanja sprovedena sa vilanterolom i umeklidinijumom, pojedinačno.

Genotoksičnost i kancerogenost

U okviru ispitivanja genske toksičnosti vilanterol (u obliku alfa-fenilcinamata) i trifenilsirćetna kiselina nisu pokazali genotoksični uticaj, ukazujući na to da vilanterol (u obliku trifenatata) ne predstavlja genotoksični rizik za ljude. U skladu sa rezultatima za ostale beta₂-agoniste, u okviru ispitivanja inhalacione primene u životnom ciklusu, vilanterol-trifenatata je doveo do proliferativnog dejstva na reproduktivni trakt kod ženki pacova i miševa, kao i hipofizu pacova. Nije uočeno povećanje incidence tumora kod pacova, pri izloženostima koje su 0,5 puta veće ili kod miševa pri izloženostima koje su 13 puta veće od kliničke izloženosti kod ljudi pri primeni 22 mikrograma vilanterola kod ljudi, utvrđene na osnovu vrednosti PIK.

Umeklidinijum se nije pokazao genotoksičnim u standardnim ispitivanjima, niti kancerogenim u okviru ispitivanja inhalacione primene u životnom ciklusu kod pacova ili miševa pri izloženostima ≥ 26 puta ili ≥ 22 puta većim od kliničke izloženosti kod ljudi prilikom primene umeklidinijuma u dozi od 55 mikrograma, utvrđene na osnovu vrednosti PIK.

Reproduktivna toksičnost

Primena vilanterola nije dovela do teratogenog dejstva kod pacova. U okviru ispitivanja inhalacione primene kod kunića, primena vilanterol-trifenatata je dovela do dejstava sličnih onima koja su uočena prilikom primene drugih beta₂-agonista (rascep nepca, otvoreni kapci, nesrastanje segmenata grudne kosti i fleksura/malrotacije ekstremiteta) pri izloženostima koje su 6 puta veće od kliničke izloženosti kod ljudi, utvrđene na osnovu vrednosti PIK. Nakon supkutane primene, nisu uočena dejstva pri izloženostima koje su 36 puta veće od kliničke izloženosti kod ljudi nakon primene 22 mikrograma vilanterola, utvrđene na osnovu vrednosti PIK.

Primena umeklidinijuma nije dovela do teratogenog dejstva kod pacova ili kunića. U okviru prenatalnog i postnatalnog ispitivanja, supkutana primena umeklidinijuma kod pacova dovela je do smanjenja porasta telesne mase majke i smanjenog unosa hrane i dovela do blagog smanjenja telesne mase mladunčadi pre prestanka sisanja kod ženki kojima je primenjena doza od 180 mikrograma/kg/dan (izloženost približno 80 puta veća od kliničke izloženosti kod ljudi nakon primene umeklidinijuma u dozi od 55 mikrograma, utvrđeno na osnovu vrednosti PIK).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja intermedijernog pakovanja: 6 nedelja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Ako se inhalator čuva u frižideru, treba pričekati najmanje jedan sat pre primene da se ugrije na sobnoj temperaturi.

Inhalator čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i neposredno pre prve primene leka, ukloniti višeslojnu foliju sa intermedijernog pakovanja.

Na nalepnici koja se nalazi na inhalatoru u predviđenom prostoru „Upotrebiti do:” upisati datum do kada lek treba upotrebiti nakon prvog otvaranja intermedijernog pakovanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je inhalator Ellipta (svetlosive boje sa poklopcem nastavka za usta crvene boje i brojačem doza) u kome se nalazi prašak bele boje upakovan u dve višeslojne aluminijske folije (blister trake) sa 30 doza leka.

Inhalator se nalazi u intermedijernom pakovanju (kontejner od višeslojne folije) koji sadrži kesicu sa sredstvom za sušenje sa ciljem smanjenja vlage unutar pakovanja.

Intermedijerno pakovanje je zatvoreno folijom koja se može odlepiti.

Inhalator je uređaj koje se sastoji iz više delova, izrađeno od polipropilena, polietilena visoke gustine, polioksimetilena, polibutilen-tereftalata, akrilonitril-butadien-stirena, polikarbonata i nerđajućeg čelika.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan inhalator (Ellipta) (ukupno 30 doza) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorušćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD
(NOVI BEOGRAD), Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04951-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U

Datum prve dozvole: 20.05.2015.

Datum obnove dozvole: 31.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2020.