

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ANORO 55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje dávku (dávka, která vychází z náustku) umeclidinii bromidum 65 mikrogramů, což odpovídá umeclidinium 55 mikrogramů, a vilanterolum 22 mikrogramů (ve formě trifenatas). To odpovídá dávkované dávce umeclidinii bromidum 74,2 mikrogramů, což odpovídá umeclidinium 62,5 mikrogramů a vilanterolum 25 mikrogramů (ve formě trifenatas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje přibližně 25 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci (prášek k inhalaci).

Bílý prášek ve světle šedém inhalátoru (ELLIPTA) s červeným krytem náustku a počítadlem dávek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ANORO je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba ke zmírnění příznaků chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je jedna inhalace přípravku ANORO 55/22 mikrogramů jednou denně.

K zachování bronchodilatačního účinku je nutné přípravek ANORO podávat jednou denně, každý den ve stejnou dobu. Maximální dávka je jedna inhalace přípravku ANORO 55/22 mikrogramů jednou denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není úprava dávkování nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná. Přípravek ANORO nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a je třeba ho u takových pacientů používat s opatrností.

Pediatrická populace

U pediatrické populace (do 18 let) neexistují žádné relevantní důvody pro používání přípravku ANORO v indikaci CHOPN.

Způsob podání

Přípravek ANORO je určen pouze k inhalačnímu podání.

Návod k použití:

Následující návod k použití pro 30dávkový inhalátor (zásoba na 30 dní) lze rovněž použít pro 7dávkový inhalátor (zásoba na 7 dní).

Inhalátor ELLIPTA obsahuje odměřené dávky a je připravený přímo k použití.

Inhalátor je uložený v ochranné vaničce obsahující sáček s vysoušedlem, které snižuje vlhkost. Po otevření je nutno sáček s vysoušedlem vyhodit; sáček se neotevívá, neinhaluje ani nejí. Pacient má být poučen, aby vaničku neotevřel dříve, než bude připraven k inhalaci dávky.

Inhalátor je po prvním vyjmutí ze zatavené vaničky v „uzavřené“ pozici. Označení „Spotřebujte do“ vyjadřuje datum, které by mělo být zapsáno do štítku inhalátoru. Datum „Spotřebujte do“ je 6 týdnů od data otevření vaničky. Po tomto datu se již nemá inhalátor dále používat. Vanička může být znehodnocena po prvním otevření.

Pokud se kryt inhalátoru otevře a zavře bez toho, že by došlo k inhalaci léku, dojde ke ztrátě dávky. Ztracená dávka zůstane bezpečně uzavřená v inhalátoru, ale nebude již dostupná k inhalaci.

Při jedné inhalaci není možné náhodně použít dávku navíc ani dvojnásobnou dávku.

a) Příprava dávky

Pokud jste připraven(a) k použití dávky, otevřete kryt inhalátoru. Inhalátorem netřeste.

Stahujte víčko dolů, dokud neuslyšíte „cvaknutí“. Přípravek je nyní připraven k inhalaci.

Počítadlo dávek pro potvrzení odečetlo 1 dávku. Pokud počítadlo neodečte dávku v okamžiku, kdy uslyšíte „cvaknutí“, inhalátor neumožní inhalaci léku. Vezměte jej zpět k lékárníkovi, aby Vám poradil.

b) Jak se léčivý přípravek inhaluje

Držte inhalátor dále od úst a co nejvíce vydechněte, jak je Vám pohodlné. Nevydechujte do inhalátoru.

Vložte náustek mezi rty a pevně jej svými rty stiskněte. Neblokujte vzduchové otvory prsty.

- Jednou se dlouze, rovnoměrně a zhluboka nadechněte. Zadržte dech po co nejdelší dobu (alespoň 3 – 4 sekundy).
- Vyjměte inhalátor z úst.
- Pomalu a lehce vydechněte.

Lék by neměl mít žádnou chuť ani by neměl být cítit, a to ani v případě, že se inhalátor použije správně.

Pokud chcete náustek inhalátoru očistit, otřete jej před uzavřením suchým kapesníkem.

c) Uzavření inhalátoru

Vysuňte co nejvíce kryt zpět nahoru, až je náustek zakrytý.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Astma

Kombinace umeklidinium/vilanterol se nemá používat u pacientů s astmatem, protože u této populace pacientů nebyl přípravek hodnocen.

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako u jiné inhalační léčby, může i podání kombinace umeklidinium/vilanterol vést k paradoxnímu bronchospasmu, který může být život ohrožující. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, je nutné léčbu kombinací umeklidinium/vilanterol okamžitě přerušit a dle potřeby zahájit alternativní léčbu.

Není určen k akutnímu užití

Kombinace umeklidinium/vilanterol není indikována k léčbě akutních epizod bronchospasmu.

Zhoršení základního onemocnění

Častější používání krátkodobě působících bronchodilatancí ke zmírnění příznaků ukazuje na zhoršení kontroly onemocnění. V případě zhoršení CHOPN v průběhu léčby kombinací umeklidinium/vilanterol je třeba přehodnotit zdravotní stav pacienta i režim léčby CHOPN.

Kardiovaskulární účinky

Při podávání antagonistů muskarinových receptorů a sympatomimetik, včetně kombinace umeklidinium/vilanterol, se mohou objevit kardiovaskulární účinky, jako srdeční arytmie, např. fibrilace síní nebo tachykardie. Pacienti s klinicky významným nekontrolovaným kardiovaskulárním onemocněním byli navíc z klinických studií vyloučeni. Proto je nutné kombinaci umeklidinium/vilanterol podávat pacientům se závažným srdečním onemocněním s opatrností.

Antimuskarinové účinky

V souladu s antimuskarinovou aktivitou je třeba kombinaci umeklidinium/vilanterol podávat pacientům s retencí moči nebo s glaukomem s úzkým úhlem s opatrností.

Hypokalemie

U některých pacientů mohou beta₂-adrenergní agonisté vyvolat významnou hypokalemii, která může mít za následek nežádoucí kardiovaskulární účinky. Pokles hladiny draslíku v séru je obvykle přechodný a nevyžaduje suplementaci.

V klinických studiích s umeklidinium/vilanterolem v doporučené terapeutické dávce nebyly pozorovány klinicky relevantní účinky hypokalemie. Opatrnost je zapotřebí, pokud se umeklidinium/vilanterol podává s jinými léčivými přípravky, které rovněž mohou způsobit hypokalemii (viz bod 4.5).

Hyperglykemie

U některých pacientů mohou beta₂-adrenergní agonisté způsobit přechodně hyperglykémii.

Ve studiích, kde byla kombinace umeklidinium/vilanterol podávána v doporučené terapeutické dávce, nebyly pozorovány klinicky relevantní účinky na plazmatickou hladinu glukosy. Při zahájení léčby umeklidinium/vilanterolem bude pacientům s diabetem pečlivě monitorována plazmatická hladina glukosy.

Souběžná onemocnění a zdravotní stavy

Umeklidinium/vilanterol se užívá s opatrností u pacientů s konvulzivními poruchami nebo tyreotoxikózou a u pacientů s neobvyklou odpovědí na beta₂-adrenergní agonisty.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Blokátory beta-adrenergních receptorů

Léčivé přípravky obsahující blokátory beta-adrenergních receptorů mohou účinky agonistů beta₂-adrenergních receptorů, jako je vilanterol, oslabovat nebo antagonizovat. Současného podávání neselektivních nebo selektivních blokátorů beta-adrenergních receptorů je třeba se vyvarovat, pokud pro jejich použití není závažný důvod.

Interakce na úrovni metabolismu a transportních systémů

Vilanterol je substrátem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Společné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako je např. ketokonazol, klarithromycin, itraconazol, ritonavir, telithromycin) může inhibovat metabolismus a zvyšovat systémovou expozici vilanterolu. Společné podání s ketokonazolem (400 mg) zdravým dobrovolníkům zvýšilo průměrné AUC_(0-t) vilanterolu o 65 % a C_{max} vilanterolu o 22 %. Zvýšení expozice vilanterolu nebylo spojeno se zvýšením systémových účinků agonistů beta-adrenergních receptorů na srdeční frekvenci, hladiny draslíku v krvi ani QT interval (upravený s použitím metody dle Fridericia). Při společném podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s ketokonazolem a s jinými silnými inhibitory CYP3A4 je nutná opatrnost, protože existuje riziko zvýšené expozice vilanterolu, což může vést ke zvýšení rizika výskytu nežádoucích účinků. Verapamil, středně silný inhibitor CYP3A4, neměl významný vliv na farmakokinetiku vilanterolu.

Umeklidinium je substrátem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinia v ustáleném stavu byla hodnocena u zdravých dobrovolníků s nedostatkem CYP2D6 (slabí metabolizátoři). Při podání 8násobně vyšší dávky nebyly pozorovány žádné účinky na AUC ani C_{max} umeklidinia. Při podání 16násobně vyšší dávky bylo pozorováno 1,3násobné zvýšení AUC umeklidinia, bez účinku na C_{max} umeklidinia. Na základě rozsahu těchto změn se při společném podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s inhibitory CYP2D6 ani při podávání subjektům s genetickým deficitem aktivity CYP2D6 (slabí metabolizátoři) neočekávají žádné klinicky relevantní lékové interakce.

Umeklidinium i vilanterol jsou substráty transportéru pro glykoprotein P (P-gp). U zdravých dobrovolníků byl hodnocen účinek středně silného inhibitoru P-gp verapamilu (240 mg jednou denně) na farmakokinetiku umeklidinia a vilanterolu v ustáleném stavu. Nebyly pozorovány žádné účinky verapamilu na C_{max} umeklidinia ani vilanterolu. Bylo pozorováno přibližně 1,4násobné zvýšení AUC umeklidinia, bez účinku na AUC vilanterolu. Na základě rozsahu těchto změn se při podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s inhibitory P-gp neočekávají žádné klinicky relevantní lékové interakce.

Další antimuskarinika a sympatomimetika

Společné podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s jinými dlouhodobě účinkujícími muskarinovými antagonisty, dlouhodobě účinkujícími agonisty beta₂-adrenergních receptorů, nebo s léčivými přípravky obsahujícími některé z těchto látek nebylo hodnoceno a nedoporučuje se, protože

může potencovat známé nežádoucí účinky muskarinových antagonistů nebo beta₂-adrenergických agonistů (viz bod 4.4 a bod 4.9).

Hypokalemie

Souběžná léčba přípravky, které snižují hladinu draslíku v krvi jako jsou deriváty methylxanthinů, steroidy nebo diuretika nešetřící draslík, může umocnit možný hypokalemický účinek beta₂-adrenergických agonistů, proto musí být podány s opatrností (viz bod 4.4).

Další léčivé přípravky k léčbě CHOPN

Ačkoli nebyly provedeny formální studie lékových interakcí *in vivo*, byla inhalační kombinace umeklidinium/vilanterol podávána společně s jinými léčivými přípravky k léčbě CHOPN, včetně krátkodobě působících sympatomimetických bronchodilatancí a inhalačních kortikosteroidů, bez prokázání klinicky významných lékových interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje o používání kombinace umeklidinium/vilanterol u těhotných žen. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu po podání vilanterolu v dávkách, které nejsou klinicky relevantní (viz bod 5.3).

Kombinace umeklidinium/vilanterol se má v průběhu těhotenství používat pouze tehdy, pokud očekávaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se umeklidinium nebo vilanterol vylučují do mateřského mléka. Další agonisté beta₂-adrenergických receptorů jsou však u člověka v mateřském mléce detekovány. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu umeklidinium/vilanterolem, je třeba vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se účinků kombinace umeklidinium/vilanterol na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky umeklidinia ani vilanterolu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace umeklidinium/vilanterol nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem umeklidinium/vilanterolu byla nazofaryngitida (9 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnostní profil přípravku ANORO vychází z klinického vývojového programu na základě bezpečnostní zkušenosti s umeklidinium/vilanterolem a jednotlivými složkami zahrnující 6 855 pacientů s CHOPN a ze spontánních hlášení. Klinický vývojový program zahrnoval 2 354 pacientů, kteří obdrželi umeklidinium/vilanterol jednou denně ve fázi III klinických studií trvajících 24 týdnů nebo déle, z kterých 1 296 pacientů obdrželo doporučenou dávku 55/22 mikrogramů ve 24týdenních studiích, 832 pacientů obdrželo vyšší dávku 113/22 mikrogramů ve 24týdenních studiích a 226 pacientů obdrželo 113/22 mikrogramů ve 12měsíční studii.

Četnosti přiřazené jednotlivým nežádoucím účinkům uvedeným v tabulce níže zahrnují přibližný výskyt incidence zaznamenaný v pěti 24týdenních studiích a ve 12měsíční studiích.

Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	infekce močových cest sinusitida nazofaryngitida faryngitida infekce horních cest dýchacích	časté časté časté časté časté
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti zahrnující: vyrážku anafylaxi, angioedém a kopřivku	méně časté vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy třes dysgeusie	časté méně časté méně časté
Poruchy oka	rozostřené vidění glaukom zvýšení nitroočního tlaku	vzácné vzácné vzácné
Srdeční poruchy	fibrilace síní supraventrikulární tachykardie idioventrikulární rytmus tachykardie supraventrikulární extrasystoly palpitace	méně časté méně časté méně časté méně časté méně časté méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel orofaryngeální bolest dysfonie paradoxní bronchospasmus	časté časté méně časté vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa sucho v ústech	časté časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka	méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	retence moče dysurie obstrukce hrdla močového měchýře	vzácné vzácné vzácné

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování kombinací umeklidinium/vilanterol pravděpodobně povede k subjektivním a objektivním příznakům způsobeným účinky jednotlivých složek přípravku, zahrnujícím známé nežádoucí účinky inhalačních antagonistů muskarinových receptorů (např. sucho v ústech, poruchy akomodace a tachykardie), nebo příznakům předávkování agonisty beta₂-adrenergických receptorů (např. arytmie, tremor, bolest hlavy, palpitace, nauzea, hyperglykemie a hypokalemie).

Jestliže dojde k předávkování, měla by být zavedena podpurná opatření s odpovídající monitorací v případě potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčba onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky.
ATC kód: R03AL03

Mechanismus účinku

Kombinace umeklidinia a vilanterolu je kombinace inhalačního dlouhodobě působícího antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) a dlouhodobě působícího agonisty beta₂-adrenergických receptorů (LABA). Po perorální inhalaci účinkují obě složky lokálně na dýchací cesty a vedou k bronchodilataci odlišnými mechanismy.

Umeklidinium

Umeklidinium je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (rovněž nazývaný anticholinergikum). Je to derivát chinuklidinu s aktivitou napříč mnoha podtypy muskarinových cholinergických receptorů. Umeklidinium vykazuje svoji bronchodilatační aktivitu kompetitivní inhibicí vazby acetylcholinu s muskarinovými receptory v hladké svalovině dýchacích cest. Vykazuje pomalou reverzibilitu na M3 podtypu muskarinových receptorů u člověka *in vitro* a dlouhodobý účinek *in vivo*, když se v preklinických modelech podával přímo do plic.

Vilanterol

Vilanterol je selektivní dlouhodobě působící agonista beta₂-adrenergických receptorů (beta₂-adrenergní agonista). Farmakologické účinky agonistů beta₂-adrenergických receptorů, včetně vilanterolu, jsou alespoň zčásti způsobené stimulací intracelulární adenylátcyklázy, enzymu, který katalyzuje přeměnu adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5' adenosinmonofosfát (cAMP). Zvýšení hladin cAMP vede k relaxaci hladké svaloviny bronchiolů a inhibici uvolňování mediátorů okamžité hypersenzitivity z buněk, zejména z mastocytů.

Farmakodynamické účinky

V šestiměsíčních studiích fáze III vykazovala kombinace umeklidinium/vilanterol klinicky významné zlepšení oproti placebo při hodnocení plicních funkcí (měřeno pomocí usilovně vydechaného objemu za 1 sekundu, FEV₁) v průběhu 24 hodin po podávání jednou denně, které bylo zřejmé po 15 minutách po podání první dávky [zlepšení proti placebo o 112 ml (p < 0,001*)]. Průměrné maximální zlepšení FEV₁ v průběhu prvních 6 hodin po podání dávky oproti placebo ve 24. týdnu bylo 224 ml (p < 0,001*). V průběhu léčby nebyla v účinku přípravku ANORO zaznamenána tachyfyaxe.

Srdeční elektrofyziologie

Účinky kombinace umeklidinium/vilanterol na QT interval byly hodnoceny v placebem a aktivním komparátorem (moxifloxacin) kontrolované klinické studii hodnotící QT interval při podávání dávkovaných dávek kombinace umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogramů nebo 500/100 mikrogramů (dávkovaná dávka s umeklidiniem při osminásobku doporučené dávky a vilanterolem při čtyřnásobku doporučené dávky) jednou denně po dobu 10 dnů 103 zdravým dobrovolníkům. Maximální průměrný rozdíl v prodloužení QT intervalu (korigovaný pomocí metody

*V této studii byla použita statistická testovací procedura step-down a toto srovnání bylo pod úrovní srovnání, která nedosáhla statistické významnosti. Z tohoto důvodu nelze odvodit statistickou významnost tohoto srovnání.

dle Fridericia, QT_cF) oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty byl 4,3 milisekundy (90% CI = 2,2 až 6,4) zaznamenaný 10 minut po podání kombinace umeklidinium/vilanterol v dávce 113/22 mikrogramů a 8,2 milisekundy (90% CI = 6,2 až 10,2) zaznamenaný 30 minut po podání kombinace umeklidinium/vilanterol v dávce 500/100 mikrogramů. Proto nebyly při podávání kombinace umeklidinium/vilanterol v dávce 113/22 mikrogramů pozorovány žádné klinicky relevantní proarytmogenní účinky s ohledem na prodloužení QT intervalu.

Bylo rovněž pozorováno na dávce závislé zvýšení tepové frekvence. Maximální průměrný rozdíl v tepové frekvenci oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty byl 8,4 tepu/minutu (90% CI = 7,0 až 9,8) zaznamenaný 10 minut po podání dávkované dávky kombinace umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogramů a 20,3 tepu/minutu (90% CI = 18,9 až 21,7) pozorovaný 10 minut po podání dávkované dávky kombinace umeklidinium/vilanterol 500/100 mikrogramů.

V průběhu 24hodinového holterovského monitorování u 53 pacientů s CHOPN léčených po dobu až 6 měsíců, kteří byli léčeni dávkou 55/22 mikrogramů umeklidinium/vilanterol jednou denně, nebo dalších 55 pacientů, kteří obdrželi dávku umeklidinium/vilanterolu 113/22 mikrogramů jednou denně v jiné šestiměsíční studii a u dalších 226 pacientů, kteří byli léčeni dávkou 113/22 mikrogramů jednou denně ve dvanáctiměsíční studii, nebyly pozorovány žádné další klinicky významné účinky na srdeční rytmus.

Klinická účinnost

Klinická účinnost umeklidinium/vilanterolu podávaného jednou denně byla hodnocena v osmi klinických studiích fáze III u 6 835 dospělých pacientů s klinicky diagnostikovanou CHOPN; 5 618 pacientů bylo v pěti 6měsíčních klinických studiích hodnotících primární účinnost [dvě placebem kontrolované a tři aktivním komparátorem (tiotropium) kontrolované], 655 pacientů bylo ve dvou 12týdenních studiích hodnotících zátěžové testy/plicní funkce a 562 pacientů bylo ve 12měsíční podpůrné studii.

Účinky na plicní funkce

Přípravek ANORO vykazoval klinicky významné zlepšení plicních funkcí (definované jako změna trough FEV₁ od výchozích hodnot) v několika studiích. V jedné šestiměsíční klinické studii fáze III ANORO vykazovalo statisticky významné zlepšení v trough FEV₁ (primární cílový parametr) ve 24. týdnu ve srovnání s placebem a každým ramenem s monoterapií jednotlivých složek. Navíc přípravek ANORO vykazoval klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v trough FEV₁ ve srovnání s tiotropiem jako aktivním komparátorem ve dvou ze tří šestiměsíčních studií a vykazoval numericky větší zlepšení u tiotropia ve třetí studii s aktivním komparátorem (viz tabulka 1). V průběhu léčby nedocházelo k oslabení bronchodilatačního účinku.

Symptomatické výsledky

Dušnost:

Přípravek ANORO vykazoval statisticky i klinicky významné snížení dušnosti, která byla hodnocena pomocí zvýšení indexu přechodné dušnosti TDI ve 24. týdnu (klíčový sekundární cílový parametr) ve srovnání s placebem (viz tabulka 1). Zlepšení indexu TDI ve srovnání s každou monoterapeutickou komponentou a tiotropiem nebylo statisticky signifikantní (viz tabulka 1).

Poměr pacientů, kteří reagovali alespoň minimálním klinicky významným rozdílem (MCID, minimum clinically important difference) 1 jednotky indexu TDI ve 24. týdnu, byl vyšší u přípravku ANORO (58 %) ve srovnání s placebem (41 %) a jednotlivými složkami monoterapie (53 % u umeklidinia a 51 % u vilanterolu).

Kvalita života související se zdravím:

Přípravek ANORO rovněž vykázal zlepšení kvality života související se zdravím hodnocené s použitím dotazníku SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), což bylo zaznamenáno snížením celkového skóre SGRQ ve 24. týdnu ve srovnání s placebem a jednotlivými složkami monoterapie (viz tabulka 1). Přípravek ANORO vykazoval statisticky významné snížení celkového skóre SGRQ ve srovnání s tiotropiem v jedné ze tří studií s aktivním komparátorem (viz tabulka 1).

Poměr pacientů, kteří reagovali alespoň MCID ve skóre SGRQ (definovaném jako snížení o 4 jednotky od výchozí hodnoty) ve 24. týdnu, byl vyšší u přípravku ANORO (49 %) ve srovnání s placebem (34 %) a jednotlivými složkami monoterapie (44 % pro umeklidinium a 48 % pro vilanterol). V jedné studii s aktivním komparátorem vyšší procentuální poměr pacientů užívajících přípravek ANORO vykazoval klinicky významné zlepšení ve skóre SGRQ ve 24. týdnu (53 %) ve srovnání s tiotropiem (46 %). Ve dvou dalších studiích s aktivním komparátorem byl poměr pacientů, kteří dosáhli alespoň MCID u přípravku ANORO a tiotropia podobný; 49 % a 54 % u přípravku ANORO 55/22 mikrogramů a 52 % a 55 % u tiotropia.

Použití záchranné medikace

Přípravek ANORO ve srovnání s placebem a umeklidiniem snižoval použití záchranné medikace se salbutamolem v týdnech 1-24 (viz tabulka 1) a prokázal nárůst počtu dnů, v porovnání se stavem na počátku studie, kdy nebylo zapotřebí použít záchrannou medikaci (průměr 11,1 %) ve srovnání s placebem (průměr 0,9 %).

Ve třech 6měsíčních studiích kontrolovaných aktivním komparátorem snižoval přípravek ANORO použití záchranné medikace se salbutamolem ve srovnání s tiotropiem, statisticky významné snížení bylo pozorováno ve dvou studiích (viz tabulka 1). Ve třech studiích přípravek ANORO rovněž prokázal nárůst počtu dnů, v porovnání se stavem na počátku studie, kdy nebylo zapotřebí použít záchrannou medikaci (průměr v rozsahu 17,6 % až 21,6 %) ve srovnání s tiotropiem (průměr v rozsahu 11,7 % až 13,4 %).

Tabulka 1. Funkce plic, příznaky a výsledky spojené s kvalitou zdraví ve 24. týdnu

Léčba srovnávající s přípravkem ANORO 55/22 µg	Rozdíly v léčbě ¹ (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)			
	FEV1 (ml)	TDI ústřední skóre	SGRQ ústřední skóre	Použití záchranné medikace ³
ANORO (N = 413) proti 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) proti umeclidiniu 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) proti vilanterolu 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) proti tiotropiu 18 µg (N = 451) (Studie 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) proti tiotropiu 18 µg (N = 203) (Studie DB2113360)	90 (39; 141) < 0,001	0,1 ² (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
ANORO (N = 217) proti tiotropiu 18 µg (N = 215) (Studie DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině

µg = mikrogramy

n/e = nebylo hodnoceno

1. Least squares mean
2. Společná data ze studie DB2113360 a studie DB2113374
3. Rozdíl v průměrném počtu vstříků za den v týdnech 1-24

Vyšší dávka umeclidinium/vilanterolu (113/22 mikrogramů) byla rovněž zkoumána ve 24týdenní placebem kontrolované klinické studii a ve dvou ze tří 24týdenních aktivně kontrolovaných studiích. Tyto výsledky byly srovnatelné s výsledky získanými s dávkou přípravku ANORO a poskytly dodatečný podpůrný důkaz účinnosti přípravku ANORO.

Exacerbace CHOPN

Přípravek ANORO snižoval riziko exacerbace CHOPN o 50 % ve srovnání s placebem [analýza doby do první exacerbace: Hazard Ratio (HR) poměr rizik 0,5; p = 0,004*]; o 20 % ve srovnání s umeclidiniem (HR 0,8; p = 0,391); a o 30 % ve srovnání s vilanterolem (HR 0,7; p = 0,121). Ve

*V této studii byla použita statistická testovací procedura step-down a toto srovnání bylo pod úrovní srovnání, která nedosáhla statistické významnosti. Z tohoto důvodu nelze odvodit statistickou významnost tohoto srovnání.

třech studiích s aktivním komparátorem bylo riziko exacerbace CHOPN ve srovnání s tiotropinem snižené o 50 % v jedné studii (HR 0,5; $p = 0,044$) a ve dvou studiích bylo riziko zvýšené o 20 % a o 90 % (HR 1,2; $p = 0,709$ a HR 1,9; $p = 0,062$). Tyto studie nebyly speciálně navrženy ke zhodnocení účinku léčby na exacerbaci CHOPN, a pokud došlo k exacerbaci, pacienti byli ze studie vyřazeni.

Zátěžové testy a plicní objem

Přípravek ANORO 55/22 mikrogramů zlepšoval dobu zátěžového vyšetřování ve srovnání s placebem, jak bylo hodnoceno pomocí testu ESWT (Endurance Shuttle Walk Test) v jedné studii, ale ne ve druhé, a zlepšoval plicní objem měřený ve srovnání s placebem v obou studiích u dospělých CHOPN pacientů s hyperinflací [funkční reziduální kapacita (FRC) > 120 %]. V první studii vykazovala léčba přípravkem ANORO 55/22 mikrogramů jednou denně statisticky významné zlepšení [na základě minimální klinicky důležitého rozdílu (MCID) mezi 45 až 85 sekundami] oproti placebo v době zátěžového vyšetřování (EET, Exercise Endurance Time) zaznamenané 3 hodiny po podání dávky ve 12. týdnu (69,4 sekundy [$p = 0,003$]). Zlepšení EET ve srovnání s placebem bylo pozorováno 2. den a přetrvávalo v 6. i 12. týdnu. Ve druhé studii byl léčebný rozdíl EET u přípravku ANORO 55/22 mikrogramů v porovnání s placebem 21,9 sekundy ($p = 0,234$) ve 12. týdnu.

Přípravek ANORO 55/22 mikrogramů vykazoval rovněž statisticky významné zlepšení ve srovnání s placebem, pokud jde o změnu plicního objemu od výchozích hodnot měřenou před podáním dávky a 3 hodiny po podání dávky ve 12. týdnu první studie (inspirační kapacita: 237 ml až 316 ml, reziduální objem: -466 ml až -643 ml a funkční reziduální kapacita: -351 ml až -522 ml, vše $p < 0,001$). Ve druhé studii vykazoval přípravek ANORO 55/22 mikrogramů zlepšení plicního objemu ve srovnání s placebem ve změně od výchozích hodnot před podáním a 3 hodiny po podání dávky ve 12. týdnu [inspirační kapacita: 198 ml až 238 ml, reziduální objem: -295 ml až -351 ml a funkční reziduální kapacita: -238 ml až -302 ml; vše $p < 0,001^*$].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kombinací umeklidinium/vilanterol u všech podskupin pediatrické populace s CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pokud jsou umeklidinium a vilanterol podávány jako kombinovaná léčba inhalačně, farmakokinetika obou složek je podobná farmakokinetice pozorované u jednotlivých léčivých látek podávaných samostatně. Pro účely farmakokinetiky budou proto jednotlivé složky popsány samostatně.

Absorpce

Umeclidinium

Po inhalačním podání umeklidinia zdravým dobrovolníkům bylo C_{max} dosaženo za 5 až 15 minut. Absolutní biologická dostupnost po inhalačním podání umeklidinia byla průměrně 13 % dávky, se zanedbatelným podílem z perorální absorpce. Po opakovaných inhalacích umeklidinia bylo ustáleného stavu dosaženo během 7 až 10 dnů, s 1,5násobnou až 1,8násobnou kumulací.

Vilanterol

Po inhalačním podání vilanterolu zdravým dobrovolníkům bylo dosaženo C_{max} po 5 až 15 minutách. Absolutní biologická dostupnost po inhalačním podání vilanterolu byla 27 %, se zanedbatelným podílem z perorální absorpce. Po opakovaném podávání inhalačního vilanterolu bylo ustáleného stavu dosaženo během 6 dnů, s 2,4násobnou kumulací.

*V této studii byla použita statistická testovací procedura step-down a toto srovnání bylo pod úrovní srovnání, která nedosáhla statistické významnosti. Z tohoto důvodu nelze odvodit statistickou významnost tohoto srovnání.

Distribuce

Umeklidinium

Po intravenózním podání zdravým subjektům byl střední distribuční objem 86 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny v lidské plazmě *in vitro* byla průměrně 89 %.

Vilanterol

Po intravenózním podání zdravým dobrovolníkům byl střední distribuční objem v ustáleném stavu 165 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny v lidské plazmě *in vitro* byla průměrně 94 %.

Biotransformace

Umeklidinium

Studie *in vitro* prokázaly, že umeklidinium je metabolizováno převážně cytochromem P450 2D6 (CYP2D6) a je substrátem transportéru pro glykoprotein P (P-gp). Primární metabolické cesty umeklidinia jsou oxidativní (hydroxylace, O-dealkylace), následované konjugací (glukuronidace, atd.) a vedou k množství metabolitů se sníženou farmakologickou aktivitou, nebo metabolitů, u kterých nebyla farmakologická aktivita stanovena. Systémová expozice těmto metabolitům je nízká.

Vilanterol

Studie *in vitro* prokázaly, že vilanterol je metabolizován převážně cestou cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem transportéru pro P-gp. Primárními metabolickými cestami jsou O-dealkylace na množství metabolitů s výrazně redukovanými agonistickými účinky na beta₁ a beta₂-adrenergické receptory. Profily plazmatických metabolitů po perorálním podání vilanterolu u člověka ve studii s radioaktivně značeným vilanterolem byly ovlivněny vysokým metabolismem prvního průchodu. Systémová expozice těmto metabolitům je nízká.

Eliminace

Umeklidinium

Plazmatická clearance po intravenózním podání byla 151 litrů/hodinu. Po intravenózním podání bylo přibližně 58 % podané radioaktivně značené dávky (nebo 73 % zachycené radioaktivity) vyloučeno stolicí do 192 hodin po podání dávky. Vylučování močí se na vylučování radioaktivně značené dávky do 168 hodin podílí 22 % (27 % zachycené radioaktivity). Vylučování materiálu souvisejícího s podaným lékem stolicí po intravenózním podání dávky ukazuje na aktivní vylučování do žluče. Po perorálním podání zdravým mužům byla celková radioaktivita vyloučena primárně stolicí (92 % podané radioaktivně značené dávky nebo 99 % zachycené radioaktivity) do 168 hodin po podání dávky. Méně než 1 % perorálně podané dávky (1 % zachycené radioaktivity) bylo vyloučeno močí, což naznačuje na zanedbatelnou absorpci po perorálním podání. Plazmatický eliminační poločas umeklidinia v rovnovážném stavu po inhalačním podávání po dobu 10 dnů byl průměrně 19 hodin, se 3 % až 4 % léku vyloučeného v nezměněné formě močí.

Vilanterol

Plazmatická clearance vilanterolu po intravenózním podání byla 108 litrů/hodinu. Po perorálním podání radioaktivně značeného vilanterolu ukazovala hmotnostní bilance 70 % radioaktivně značené látky v moči a 30 % ve stolicí. Primární eliminace vilanterolu byla prostřednictvím metabolismu následovaného vylučováním metabolitů močí a stolicí. Plazmatický poločas eliminace vilanterolu z plazmy po inhalačním podávání dávky po dobu 10 dnů byl průměrně 11 hodin.

Charakteristiky u zvláštních skupin zdravých dobrovolníků nebo pacientů

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že farmakokinetiky umeklidinia a vilanterolu byly mezi pacienty s CHOPN ve věku 65 let a staršími a pacienty s CHOPN mladšími 65 let podobné.

Porucha funkce ledvin

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin nevykazovali žádné známky zvýšení systémové expozice umeklidinia ani vilanterolu (C_{\max} a AUC) po podání kombinace umeclidinium/vilanterol s dvojnásobkem doporučené dávky umeklidinia a doporučené dávky vilanterolu, a mezi subjekty se závažnou poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky nebyla zaznamenána porucha vazby na bílkoviny.

Porucha funkce jater

Pacienti se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class B) nevykazovali žádné známky zvýšení systémové expozice umeklidinia ani vilanterolu (C_{\max} a AUC) po podání kombinace umeclidinium/vilanterol s dvojnásobkem doporučené dávky umeklidinia a doporučené dávky vilanterolu a mezi subjekty se středně závažnou poruchou funkce jater a zdravými dobrovolníky nebyla zaznamenána porucha vazby na bílkoviny. Kombinace umeclidinium/vilanterol nebyla hodnocena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Další zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že na základě věku, rasy, pohlaví, používání inhalačních kortikosteroidů ani tělesné hmotnosti není u umeklidinia ani vilanterolu nutná úprava dávkování. Studie u slabých metabolizátorů CYP2D6 neprokázala klinicky významný vliv genetického polymorfismu CYP2D6 na systémovou expozici umeklidinia.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích s umeklidiniem a vilanterolem, samotnými i v kombinaci, byly nálezy typicky spojené s primárními farmakologickými účinky antagonistů muskarinových receptorů nebo agonistů beta₂-adrenergických receptorů a/nebo lokální dráždivostí. V následujícím textu jsou uvedeny nálezy ze studií s jednotlivými složkami přípravku.

Genotoxicita a kancerogenita

Umeklidinium nebylo ve standardní baterii studií genotoxické a nebylo ani kancerogenní ve studiích celoživotní inhalace u myši ani potkanů při expozicích dosahujících ≥ 26 násobku nebo ≥ 22 násobku klinické expozice umeklidiniu při dávce 55 mikrogramů u člověka (na základě AUC).

Ve studiích genetické toxicity nebyly vilanterol (ve formě alfa-fenylcinamátu) ani kyselina trifenyloctová genotoxické, což naznačuje, že vilanterol (ve formě trifenatátu) nepředstavuje genotoxické riziko pro člověka. V souladu s nálezy u dalších agonistů beta₂-adrenergických receptorů způsoboval vilanterol-trifenatát ve studiích celoživotní inhalace proliferační změny na reprodukčních orgánech u samic potkanů a myši a na hypofýze u potkanů. U potkanů ani myši nebylo prokázáno zvýšení incidence tumorů při expozicích 0,5 resp. 13násobně vyšších, než jsou dosahovány při klinické expozici vilanterolu při dávce 22 mikrogramů u člověka (na základě AUC).

Reprodukční toxicita

Umeklidinium nebylo u potkanů nebo králíků teratogenní. V pre- a postnatální studii vedlo subkutánní podávání umeklidinia potkanům k nižšímu přírůstku tělesné hmotnosti u březích samic, nižší konzumaci potravy a mírnému snížení předporodní tělesné hmotnosti mláďat při dávkách 180 mikrogramů/kg/den (přibližně 80násobek klinické expozice umeklidiniu při dávce 55 mikrogramů u člověka, na základě AUC).

Vilanterol nebyl u potkanů teratogenní. Ve studiích inhalace u králíků způsoboval vilanterol podobné účinky, jaké byly pozorovány u ostatních agonistů beta₂-adrenergických receptorů (rozštěp patra, otevření očních víček, srůst jednotlivých částí hrudní kosti a flexury/malrotace končetin) při dávkách odpovídajících 6násobku klinické expozice u člověka na základě AUC. Pokud byl podáván subkutánně, nebyly tyto účinky pozorovány ani při dávkách odpovídajících 36násobku klinické expozice při dávce 22 mikrogramů vilanterolu (na základě AUC).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po otevření vaničky: 6 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Pokud je přípravek uchováván v chladničce, nechte inhalátor alespoň jednu hodinu před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Uchovávejte inhalátor v zatavené vaničce, aby byl chráněn před vlhkostí, vyjměte ho až těsně před prvním použitím.

Po prvním otevření vaničky využijte v průběhu 6 týdnů.

Na štítek inhalátoru napište datum, do kdy má být inhalátor spotřebován. Datum má být zapsáno ihned po vyjmutí inhalátoru z vaničky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Inhalátor ELLIPTA se skládá ze světle šedého těla, červeného krytu náustku a počítadla dávek a je uložen v ochranné vaničce z laminované fólie, která obsahuje vysoušedlo. Tato vanička je zatavena odlupovacím fóliovým víčkem.

Inhalátor obsahuje dva hliníkové blistry z laminované fólie obsahující 7 nebo 30 dávek.

Inhalátor je zařízení složené z několika komponent, které jsou vyrobeny z polypropylenu, polyethylenu s vysokou hustotou, polyoxymethylenu, polybutylen-tereftalátu, akrylonitril-butadien-styrenu, polykarbonátu a nerezové oceli.

Balení obsahuje inhalátor se 7 nebo 30 dávkami.
Multipack obsahuje 3 inhalátory po 30 dávkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití viz bod 4.2.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/898/001
EU/1/14/898/002
EU/1/14/898/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. května 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.7.2017

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.