ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione fornisce una dose rilasciata (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 65 microgrammi di umeclidinio bromuro equivalente a 55 microgrammi di umeclidinio e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una dose pre-dosata di 74,2 microgrammi di umeclidinio bromuro equivalente a 62,5 microgrammi di umeclidinio e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni dose rilasciata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, pre-dosata (polvere per inalazione).

Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro (ELLIPTA) con coperchio del boccaglio rosso ed un contatore di dosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LAVENTAIR ELLIPTA è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è una inalazione di LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgrammi una volta al giorno.

Al fine di mantenere la broncodilatazione LAVENTAIR ELLIPTA deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. La dose massima è pari ad una inalazione di LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgrammi una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Nei pazienti di età maggiore di 65 anni non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica
Nessun aggiustamento della dose è necessario nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. L'uso di LAVENTAIR ELLIPTA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave e deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

Non c'è alcuna indicazione per l'utilizzo di LAVENTAIR ELLIPTA nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni di età) nell'indicazione di BPCO.

Modo di somministrazione

LAVENTAIR ELLIPTA è solo per uso inalatorio.

Le istruzioni per l'inalatore da 30 dosi (riserva per 30 giorni) descritte di seguito si applicano anche all'inalatore da 7 dosi (riserva per 7 giorni).

L'inalatore ELLIPTA contiene dosi pre-dosate ed è pronto all'uso.

L'inalatore è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. L'essiccante deve essere gettato via e non deve essere aperto, né mangiato o inalato. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose.

L'inalatore sarà nella posizione 'chiusa' quando viene estratto per la prima volta dal suo vassoio sigillato. La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere eliminato dopo la prima apertura.

Se il coperchio dell'inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà mantenuta all'interno dell'inalatore in maniera sicura, ma non sarà più disponibile per essere inalata.

Non è possibile assumere accidentalmente medicinale in più o una doppia dose in un'unica inalazione.

Istruzioni per l'uso:

a) Come preparare una dose

Aprire il coperchio quando si è pronti ad inalare una dose. Non agitare l'inalatore.

Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**. Il medicinale è ora pronto per essere inalato.

Il contatore delle dosi conta alla rovescia di 1 per conferma. Se il contatore di dosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà la dose e dovrà essere riportato al farmacista per un consiglio.

b) Come inalare il medicinale

L'inalatore deve essere tenuto lontano dalla bocca espirando fino a che possibile senza espirare nell'inalatore. Il boccaglio deve essere posto tra le labbra e le labbra devono essere chiuse fermamente intorno ad esso. Durante l'uso le prese d'aria non devono essere ostruite con le dita.

- Inalare con una lunga, costante, e profonda inspirazione. Questo respiro deve essere trattenuto il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Prima di chiudere il coperchio si può pulire il boccaglio usando un **panno asciutto.**

c) Chiudere l'inalatore

Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo, per coprire il boccaglio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma

Umeclidinio/vilanterolo non deve essere utilizzato in pazienti con asma, poiché non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Broncospasmo paradosso

La somministrazione di umeclidinio/vilanterolo può produrre broncospasmo paradosso, che può essere pericoloso per la vita. Il trattamento con umeclidinio/vilanterolo deve essere interrotto immediatamente se si verifica broncospasmo paradosso e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

Non per uso in acuto

Umeclidinio/vilanterolo non è indicato per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo.

Peggioramento della malattia

L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con umeclidinio/vilanterolo, si deve rivalutare il paziente ed il regime di trattamento della BPCO.

Effetti cardiovascolari

Dopo la somministrazione di antagonisti dei recettori muscarinici e simpaticomimetici, inclusi umeclidinio/vilanterolo, possono essere osservati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache come, ad esempio, fibrillazione atriale e tachicardia. I pazienti che avevano una patologia cardiovascolare non controllata in maniera clinicamente significativa sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, umeclidinio/vilanterolo deve essere usato con cautela in pazienti con gravi malattie cardiovascolari.

Attività antimuscarinica

Coerentemente con la sua attività antimuscarinica, umeclidinio/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con ritenzione urinaria o con glaucoma ad angolo stretto.

Ipopotassiemia
Gli agonisti beta$_2$-adrenergici possono provocare in alcuni pazienti una significativa ipopotassiemia , che ha il potenziale di indurre effetti cardiovascolari indesiderati. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede un'integrazione.
Nessun effetto clinicamente rilevante di ipopotassiemia è stato osservato negli studi clinici con umeclidinio/vilanterolo alle dosi terapeutiche raccomandate. Quando umeclidinio/vilanterolo viene utilizzato con altri medicinali che potrebbero causare ipopotassiemia è necessario usare cautela (vedere paragrafo 4.5).

Iperglicemia
Gli agonisti beta$_2$-adrenergici possono provocare in alcuni pazienti iperglicemia transitoria.
Nessun effetto clinicamente rilevante è stato osservato sul glucosio plasmatico negli studi clinici con umeclidinio/vilanterolo alle dosi terapeutiche raccomandate. Nei pazienti diabetici il glucosio plasmatico deve essere monitorato attentamente dopo l'inizio del trattamento con umeclidinio/vilanterolo.

Condizioni concomitanti
Umeclidinio/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con disordini convulsivi o tireotossicosi, e in pazienti che rispondono agli agonisti beta$_2$-adrenergici in maniera inusuale.

Eccipienti
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono usare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I beta-bloccanti
I medicinali contenenti beta bloccanti adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta$_2$-adrenergici, come vilanterolo. L'uso concomitante dei beta-bloccanti adrenergici sia non selettivi che selettivi deve essere evitato, a meno che non vi siano motivi validi per il loro utilizzo.

Interazioni metaboliche e interazioni trasportatore-mediate
Il vilanterolo è un substrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, claritromicina, itraconazolo, ritonavir, telitromicina) può inibire il metabolismo di vilanterolo e aumentare l'esposizione sistemica ad esso. La co-somministrazione di ketoconazolo (400 mg) in volontari sani ha aumentato l'$AUC_{(0-t)}$ e la $C_{max,}$ medie di vilanterolo del 65% e 22%, rispettivamente. L'incremento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici correlati all'agonismo beta-adrenergico sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QT (corretto con il metodo Fridericia). È consigliata attenzione nella co-somministrazione di umeclidinio/vilanterolo e ketoconazolo e altri forti inibitori del CYP3A4 noti, poichè esiste la possibilità di un aumento dell'esposizione sistemica di vilanterolo, che potrebbe portare ad un aumento del rischio di reazioni avverse. Il verapamil, un inibitore moderato del CYP3A4, non ha alterato significativamente la farmacocinetica di vilanterolo.

Umeclidinio è un substrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinetica allo steady-state di umeclidinio è stata valutata in volontari sani privi di CYP2D6 (metabolizzatori lenti). Nessun effetto sulla AUC o sulla C_{max} di umeclidinio è stato osservato ad una dose 8 volte più alta di quella raccomandata. Una AUC di umeclidinio maggiore di circa 1,3 volte è stata osservata ad una dose 16 volte più alta di quella raccomandata senza alcun effetto sulla C_{max} di umeclidinio. In base alla grandezza di queste variazioni, nessuna interazione farmacologica clinicamente rilevante è prevista quando umeclidinio/vilanterolo è co-somministrato a inibitori del CYP2D6 o se somministrato a pazienti geneticamente carenti di attività CYP2D6 (metabolizzatori lenti).

Sia umeclidinio che vilanterolo sono substrati per il trasportatore della glicoproteina-P (P-gp). L'effetto del verapamil, inibitore moderato della P-gp (240 mg una volta al giorno), sulla farmacocinetica allo steady-state di umeclidinio e vilanterolo è stato valutato in volontari sani. Nessun effetto di verapamil è stato osservato sulla C_{max} di umeclidinio o vilanterolo, mentre è stato osservato un incremento della AUC di umeclidinio di circa 1,4 volte senza alcun effetto sulla AUC di vilanterolo. In base alla grandezza di queste variazioni, nessuna interazione farmacologica clinicamente rilevante è attesa quando umeclidinio/vilanterolo viene co-somministrato ad inibitori della P-gp.

Altri antimuscarinici e simpaticomimetici
La co-somministrazione di umeclidinio/vilanterolo con altri antagonisti muscarinici a lunga durata di azione, $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga durata di azione o di prodotti medicinali contenenti uno di questi agenti non è stata studiata e non è raccomandata in quanto può potenziare effetti indesiderati noti degli antagonisti dei recettori muscarinici inalatori o degli agonisti $beta_2$-adrenergici (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Ipopotassiemia
Il trattamento concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti beta2-adrenergici, utilizzare quindi con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Altri medicinali per la BPCO
Sebbene formalmente non siano stati effettuati studi di interazione farmacologica *in vivo*, umeclidinio/vilanterolo per via inalatoria è stato utilizzato in concomitanza con altri medicinali per la BPCO tra cui broncodilatatori simpaticomimetici a breve durata d'azione e corticosteroidi per via inalatoria, senza evidenza clinica di interazioni farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di umeclidinio/vilanterolo nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni non clinicamente rilevanti dopo somministrazione di vilanterolo (vedere paragrafo 5.3).
Umeclidinio/vilanterolo deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se umeclidinio o vilanterolo siano escreti nel latte umano. Tuttavia, altri agonisti $beta_2$-adrenergici vengono rilevati nel latte umano. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Occorre decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con umeclidinio/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di umeclidinio/vilanterolo sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti di umeclidinio/vilanterolo sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sia umeclidinio che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La reazione avversa riportata più frequentemente con umeclidinio/vilanterolo è stata la nasofaringite (9%).

Tabella delle reazioni avverse
Il profilo di sicurezza di LAVENTAIR ELLIPTA si basa sulla valutazione della sicurezza di umeclidinio/vilanterolo, e dei singoli componenti, provenienti dal piano di sviluppo clinico che ha compreso 6.855 pazienti con BPCO e da segnalazioni spontanee. Il piano di sviluppo clinico ha compreso 2.354 pazienti che hanno ricevuto umeclidinio/vilanterolo una volta al giorno negli studi clinici di fase III della durata di 24 settimane o più. Di questi 1.296 pazienti hanno ricevuto la dose raccomandata di 55/22 microgrammi negli studi a 24 settimane, 832 pazienti hanno ricevuto una dose maggiore di 113/22 microgrammi negli studi a 24 settimane e 226 pazienti hanno ricevuto 113/22 microgrammi in uno studio di 12 mesi.
Le frequenze assegnate alle reazioni avverse identificate nella tabella di seguito includono i tassi grezzi di incidenza osservati dall'integrazione di 5 studi a 24 settimane con lo studio di safety a 12 mesi.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a <1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<1/10.000) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	**Reazioni avverse**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto urinario Sinusite Nasofaringite Faringite Infezioni delle vie aeree superiori	Comune Comune Comune Comune Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che comprendono: Eruzione cutanea Anafilassi, angioedema e orticaria	 Non comune Rara
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Tremore Disgeusia Capogiro	Comune Non comune Non comune Non nota
Patologie dell'occhio	Visione offuscata Glaucoma Aumento della pressione intraoculare Dolore oculare	Rara Rara Rara Rara
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale Tachicardia sopraventricolare Ritmo idioventricolare Tachicardia Extrasistoli sopraventricolari Palpitazioni	Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Dolore orofaringeo Disfonia Broncospasmo paradosso	Comune Comune Non comune Rara
Patologie gastrointestinali	Stipsi Secchezza della fauci	Comune Comune

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Non comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria Disuria Ostruzione allo svuotamento vescicale	Rara Rara Rara

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di umeclidinio/vilanterolo produrrà con elevata probabilità segni e sintomi dovuti alle azioni dei singoli componenti, coerenti con le reazioni avverse note degli antagonisti muscarinici per via inalatoria (ad es. secchezza delle fauci, disturbi di accomodazione visiva e tachicardia) o con le reazioni avverse da sovradosaggio di altri beta$_2$-agonisti adrenergici (ad esempio aritmie, tremore, mal di testa, palpitazioni, nausea, iperglicemia e ipokaliemia).

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere supportato da un monitoraggio adeguato secondo il bisogno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in combinazione con anticolinergici ivi comprese triplici combinazioni con corticosteroidi, codice ATC: R03AL03.

Meccanismo di azione
Umeclidinio/vilanterolo è una combinazione per via inalatoria di un antagonista dei recettori muscarinici e di un beta$_2$-adrenergico, a lunga durata d'azione (LAMA/LABA). A seguito di inalazione orale entrambi i composti agiscono localmente sulle vie respiratorie per produrre broncodilatazione con meccanismi distinti.

Umeclidinio
Umeclidinio è un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (noto anche come anticolinergico). È un derivato della chinuclidina con attività che si esplica attraverso più sottotipi di recettori muscarinici. Umeclidinio esercita la sua attività broncodilatatoria mediante inibizione competitiva del legame dell'acetilcolina con i recettori muscarinici sulla muscolatura liscia delle vie aeree. Esso dimostra una lenta reversibilità al sottotipo recettoriale muscarinico umano M3 *in vitro* e una lunga durata d'azione *in vivo*, quando somministrato direttamente nei polmoni in modelli pre-clinici

Vilanterolo
Il vilanterolo è un agonista a lunga durata d'azione del recettore selettivo beta$_2$-adrenergico (agonista beta$_2$-adrenergico).
Gli effetti farmacologici degli agonisti beta$_2$-adrenergici, compreso il vilanterolo, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di

adenosina trifosfato (ATP) a adenosina-3',5' ciclico monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilascio della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio di mediatori dell'ipersensibilità immediata delle cellule, in particolare dai mastociti.

Effetti farmacodinamici

In studi di Fase III a 6 mesi umeclidinio/vilanterolo ha prodotto miglioramenti clinicamente significativi rispetto al placebo della funzione polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV_1]) nelle 24 ore dopo monosomministrazione giornaliera, che erano evidenti 15 minuti dopo la somministrazione della prima dose (miglioramento rispetto a placebo di 112 ml ($p<0.001$*)). Miglioramenti nel picco del FEV_1 medio entro le prime 6 ore dopo la somministrazione rispetto al placebo è stato pari a 224 ml ($p <0,001$) alla Settimana 24. Non c'è stata nel tempo evidenza di tachifilassi come effetto del trattamento con LAVENTAIR ELLIPTA.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di umeclidinio/vilanterolo sull'intervallo QT è stato valutato in uno studio QT-controllato con placebo e controllo attivo (moxifloxacina) che prevede la somministrazione una volta al giorno di umeclidinio/vilanterolo 113/22 microgrammi o 500/100 microgrammi (dose pre-dosata di umeclidinio ad una dose pari a 8 volte quella raccomandata e vilanterolo ad una dose pari a 4 volte quella raccomandata) per 10 giorni in 103 volontari sani. La differenza massima media dell'allungamento dell'intervallo QT (corretto con il metodo Fridericia, QT_cF) rispetto al placebo dopo correzione rispetto al basale era 4,3 (IC 90% = 2,2-6,4) millisecondi osservata 10 minuti dopo la somministrazione di umeclidinio/vilanterolo 113/22 microgrammi e 8,2 (90% IC = 6,2-10,2) millisecondi osservata 30 minuti dopo la somministrazione di umeclidinio/vilanterolo 500/100 microgrammi. Non si è osservata una attività pro-aritmica clinicamente rilevante riferita all'allungamento dell'intervallo QT con umeclidinio/vilanterolo 113/22 microgrammi.

È stato anche osservato un aumento dose-dipendente della frequenza cardiaca. La differenza media massima della frequenza cardiaca rispetto a placebo dopo correzione rispetto al basale era 8,4 (90% CI = 7,0 a 9,8) battiti/minuto e 20,3 (90% CI = 18,9 a 21,7) battiti/minuto osservati 10 minuti dopo la somministrazione di umeclidinio/vilanterolo 113/22 microgrammi e 500/100 microgrammi, rispettivamente.

Inoltre, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sul ritmo cardiaco in 53 pazienti con BPCO che erano stati trattati con umeclidinio/vilanterolo 55/22 microgrammi una volta al giorno in uno studio a 6 mesi, o in ulteriori 55 pazienti che hanno ricevuto umeclidinio/vilanterolo 113/22 microgrammi una volta al giorno in un altro studio a 6 mesi e 226 pazienti che hanno ricevuto 113/22 microgrammi una volta al giorno nello studio a 12 mesi e che sono stati monitorati con Holter nelle 24 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica di umeclidinio/vilanterolo somministrati una volta al giorno è stata valutata in otto studi clinici di Fase III su 6.835 pazienti adulti con diagnosi clinica di BPCO; 5.618 pazienti provenivano da 5 studi a 6 mesi (due controllati con placebo e tre controllati con comparatore attivo [tiotropio]), 655 pazienti provenivano da due studi a 3 mesi di valutazione del rapporto tra tolleranza all'esercizio fisico e funzione polmonare e 562 pazienti provenivano da uno studio di supporto a 12 mesi.

Effetti sulla funzione polmonare

LAVENTAIR ELLIPTA ha dimostrato un miglioramento della funzionalità polmonare (definito come cambiamento rispetto al basale del FEV_1) in diversi studi. In uno studio di Fase III a 6 mesi LAVENTAIR ELLIPTA ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo del FEV_1 (endpoint primario) alla settimana 24 rispetto al placebo e rispetto ad ogni braccio di trattamento con i monocomponenti. In aggiunta, LAVENTAIR ELLIPTA ha dimostrato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo del FEV_1 rispetto a tiotropio in due dei tre studi con comparatore attivo a 6 mesi e un miglioramento numericamente maggiore rispetto a tiotropio nel terzo studio con comparatore attivo (vedere Tabella 1). Non c'è stata attenuazione dell'effetto broncodilatatore nel tempo.

Esiti sulla sintomatologia
Affanno:
LAVENTAIR ELLIPTA ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente significativa dell'affanno valutato come aumento del punteggio focale TDI alla settimana 24 (end-point secondario chiave) rispetto al placebo (vedere Tabella 1). Il miglioramento del punteggio focale TDI rispetto a ciascun componente in monoterapia e a tiotropio non è stato statisticamente significativo (vedere Tabella 1).

La proporzione di pazienti che ha risposto con almeno una differenza minima clinicamente rilevante (MCID) di 1 unità del punteggio focale TDI alla settimana 24 è stata maggiore per LAVENTAIR ELLIPTA (58%) rispetto al placebo (41%) e ciascun componente in monoterapia (53% per umeclidinio e 51% per vilanterolo).

Qualità della vita correlata alla salute:
LAVENTAIR ELLIPTA ha mostrato anche un miglioramento nella qualità della vita correlata alla salute, misurata con il St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), come indicato dalla riduzione del punteggio totale del SGRQ alla Settimana 24 rispetto al placebo e a ciascun componente in monoterapia (vedere Tabella 1). LAVENTAIR ELLIPTA ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale del SGRQ rispetto a tiotropio in ciascuno dei tre studi con comparatore attivo (vedere Tabella 1).

La proporzione di pazienti che ha risposto con almeno una differenza minima clinicamente importante (MCID) del punteggio SGRQ (definita come una diminuzione di 4 unità rispetto al basale) alla Settimana 24 è stata superiore per LAVENTAIR ELLIPTA (49%) rispetto al placebo (34%) e a ciascun componente in monoterapia (44% per umeclidinio e 48% per vilanterolo). In uno studio con comparatore attivo, percentuale maggiore di pazienti che ha ricevuto LAVENTAIR ELLIPTA ha risposto con un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio SGRQ alla Settimana 24 (53%) rispetto a tiotropio (46%). Negli altri due studi con comparatore attivo, una simile proporzione di pazienti ha raggiunto almeno il MCID con LAVENTAIR ELLIPTA e tiotropio; 49% e 54% per LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgrammi, e 52% e 55% per tiotropio.

Uso di terapia rescue
LAVENTAIR ELLIPTA ha ridotto l'uso di terapia rescue con salbutamolo nelle Settimane 1-24 rispetto al placebo e umeclidinio (vedere Tabella 1) e ha dimostrato un incremento rispetto al basale nella proporzione di giorni in cui non è stata necessaria alcuna terapia rescue (in media 11,1%) a fronte di una riduzione dal basale nel gruppo placebo (in media il 0,9%).

Nei tre studi con comparatore attivo di controllo a 6 mesi, LAVENTAIR ELLIPTA ha ridotto l'uso di terapia rescue con salbutamolo rispetto a tiotropio, con riduzioni statisticamente significative osservate in due di tali studi (vedere Tabella 1). LAVENTAIR ELLIPTA ha anche dimostrato un maggiore incremento dal basale nella proporzione di giorni in cui nessuna terapia rescue è stata necessaria nei tre studi (media compresa nel range da 17,6% a 21,5%)) rispetto a tiotropio (media compresa nel range da 11,7% a 13,4%).

Tabella 1 *Esiti* **sulla funzione polmonare, sulla sintomatologia e sulla qualità di vita correlata alla salute alla Settimana 24**

	Differenza di trattamento[1] (95% intervallo di confidenza, valore di p)			
Trattamento di confronto con LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mcg	**FEV1 pre-trattamento e pre-dose (ml)**	**TDI Punteggio Focale**	**SGRQ Punteggio Totale**	**Uso di terapia rescue[3]**
LAVENTAIR ELLIPTA (N=413) versus 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*

* Un'analisi statistica con test "step-down" è stata usata in questo studio e il confronto è risultato inferiore al confronto che non ha ottenuto la significatività statistica. Pertanto, la significatività statistica di questo confronto non si può dedurre.

LAVENTAIR ELLIPTA (N=413) versus Umeclidinio 55 mcg (N=418)	52 (17, 87) 0,004	0.3 (-0,2, 0,7) 0,244	-0.82 (-2,90, 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0, -0,1) 0,014
LAVENTAIR ELLIPTA (N=413) versus Vilanterolo 22 mcg (N=421)	95 (60, 130) <0,001	0,4 (-0,1, 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41, 1,78) 0,767	0,1 (-0,3, 0,5) 0,675
LAVENTAIR ELLIPTA (N=454) versus tiotropio 18 mcg (N=451) (Studio ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/v	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
LAVENTAIR ELLIPTA (N= 207) versus tiotropio 18 mcg (N=203) (Studio 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
LAVENTAIR ELLIPTA (N= 217) versus tiotropio 18 mcg (N=215) (Studio DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0.6 (-1,2, 0,0) 0,069

N= numero di soggetti nella popolazione Intent-to-treat
mcg = microgrammi
n/v = non valutato
1. Media dei minimi quadrati
2. Dati aggregati da Studio DB2113360 e Studio DB2113374
3. Differenza nel numero medio di puff al giorno nelle Settimane da 1- 24

Una dose più elevata di umeclidinio/vilanterolo (113/22 microgrammi) è stata anche studiata in uno studio clinico controllato con placebo a 24 settimane e in due dei tre studi attivi controllati a 24 settimane. I risultati sono stati simili a quelli ottenuti con la dose di LAVENTAIR ELLIPTA e hanno fornito prove ulteriori a supporto dell'efficacia di LAVENTAIR ELLIPTA.

Riacutizzazioni della BPCO
In uno studio a 24 settimane, controllato con placebo in pazienti con BPCO sintomatica, LAVENTAIR ELLIPTA ha ridotto il rischio di riacutizzazione di grado moderato/grave della BPCO del 50% rispetto al placebo (analisi basata sul tempo alla prima riacutizzazione: Hazard Ratio (HR) 0,5, IC 95%: 0,3, 0,8; p =0,004*); del 20% rispetto al umeclidinio (HR 0,8; IC 95%: 0,5, 1,3; p = 0,391), e del 30% rispetto a vilanterolo (HR 0,7; IC 95%: 0,4, 1,1; p = 0,121). Dai tre studi con comparatore attivo, in pazienti con BPCO sintomatica, il rischio di una riacutizzazione di grado moderato/grave della BPCO rispetto a tiotropio è stato ridotto del 50% in uno studio (HR 0,5; IC 95%: 0,3, 1,0; p= 0,044). In altri due studi, il rischio di riacutizzazione di grado moderato/grave della BPCO è stato aumentato del 20% e del 90% (HR 1,2; IC 95%: 0,5, 2,6; p = 0,709 e HR 1,9; IC 95%: 1,0, 3,6; p = 0,062, rispettivamente). Questi studi non sono stati specificamente progettati per valutare l'effetto dei trattamenti sulle riacutizzazioni di BPCO ed i pazienti venivano ritirati dallo studio nel caso si fosse verificata una riacutizzazione.

Studi di efficacia di supporto
In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane (CTT116855, IMPACT) 10.355 pazienti adulti con BPCO sintomatica ed una storia di 1 o più riacutizzazioni moderate o gravi nei 12 mesi precedenti sono stati randomizzati (1:2:2) per ricevere umeclidinio/vilanterolo (UMEC/VI 55/22 microgrammi), fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI 92/55/22 microgrammi), o fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI 92/22 microgrammi) somministrati una volta al giorno in un singolo inalatore. L'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi durante il trattamento nei soggetti trattati con FF/UMEC/VI rispetto a FF/VI e UMEC/VI. Il tasso medio annuo di riacutizzazioni è stato pari a 0,91, 1,07 e 1,21 per FF/UMEC/VI, FF/VI, e UMEC/VI rispettivamente.

Il confronto tra FF/UMEC/VI e FF/VI e UMEC/VI ha determinato una riduzione statisticamente significativa del 14,8% del rischio di riacutizzazione moderata/grave (basata sull'analisi del tempo alla prima riacutizzazione) (Hazard Ratio 0,85; CI 95%: 0,80, 0,91; p<0,001) e una riduzione del rischio di riacutizzazione moderata/grave del 16,0%, (basata sull'analisi del tempo alla prima esacerbazione) (Hazard Ratio 0,84; CI 95%: 0,78, 0,91; p<0,001), rispettivamente.

Resistenza all'esercizio e volumi polmonari
LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgrammi ha migliorato il tempo di resistenza all'esercizio fisico rispetto a placebo, come valutato con l'Endurance Shuttle Walk Test (ESWT), in uno studio ma non nel secondo e ha migliorato le misurazioni dei volumi polmonari in entrambi gli studi rispetto a placebo nei pazienti adulti con BPCO con iperinsufflazione (capacità funzionale residua [FRC]>120%). Nel primo studio, LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgrammi ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante (basato sulla minima differenza clinica importante (MCID) tra 45 e 85 secondi) rispetto al placebo nel tempo di tolleranza allo sforzo fisico (EET) ottenuto 3 ore dopo la somministrazione alla Settimana 12 (69,4 secondi [p=0,003]), rispettivamente. Un miglioramento nell'EET rispetto al placebo è stato visto al Giorno 2 ed è stato mantenuto alle Settimane 6 e 12. Nel secondo studio, la differenza di trattamento nell'EET tra LAVENTAIR ELLIPTA e placebo è stata pari a 21,9 secondi (p = 0,234) alla Settimana 12.

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgrammi ha anche mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo nella variazione dal basale delle misurazioni dei volumi polmonari pre-dose – pre-broncodilatatore e a 3 ore post-dose alla settimana 12 nel primo studio (capacità inspiratoria: 237 ml e 316 ml rispettivamente, volume residuo: -466 ml e - 643 ml rispettivamente; capacità funzionale residua: -351 ml e – 522 ml rispettivamente; tutti p <0,001). Nel secondo studio, LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgrammi ha dimostrato un miglioramento rispetto al placebo nella variazione rispetto al basale del volume polmonare misurato pre-dose – pre-broncodilatatore e a 3 ore post- dose alla settimana 12 (capacità inspiratoria: 198 ml e 238 ml rispettivamente, volume residuo: - 295 ml e -351 ml rispettivamente e capacità funzionale residua: - 238 ml e - 302 ml rispettivamente; tutti p<0,0011*).

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con LAVENTAIR ELLIPTA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando umeclidinio e vilanterolo sono stati somministrati in associazione per via inalatoria, la farmacocinetica di ciascun componente è stata simile a quella osservata quando ciascuna sostanza attiva è stata somministrata separatamente. Ai fini della farmacocinetica ogni componente può quindi essere considerato separatamente.

Assorbimento

Umeclidinio
Dopo somministrazione per via inalatoria di umeclidinio in volontari sani, la C_{max} si è osservata tra 5 e 15 minuti.
La biodisponibilità assoluta di umeclidinio inalato era in media il 13% della dose, con un trascurabile apporto dall'assorbimento orale. A seguito di una dose ripetuta di umeclidinio per via inalatoria, lo steady state è stato raggiunto entro 7-10 giorni con un accumulo da 1,5 a 1,8 volte.

Vilanterolo
Dopo somministrazione per via inalatoria di vilanterolo in volontari sani, la C_{max} si è osservata tra 5 e 15 minuti. La biodisponibilità assoluta di vilanterolo per via inalatoria è stata del 27%, con un trascurabile apporto dall'assorbimento orale. A seguito di una dose ripetuta di vilanterolo inalato, lo steady state è stato raggiunto entro sei giorni con un massimo di accumulo di 2,4 volte.

* Un’analisi statistica con test “step-down” è stata usata in questo studio e il confronto è risultato inferiore al confronto che non ha ottenuto la significatività statistica. Pertanto, la significatività statistica di questo confronto non si può dedurre.

Distribuzione

Umeclidinio
Dopo somministrazione per via endovenosa a volontari sani, il volume medio di distribuzione è di 86 litri. Il legame con le proteine plasmatiche nel plasma umano *in vitro* è stato, in media, dell’89%.

Vilanterolo
Dopo somministrazione endovenosa in volontari sani, il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 165 litri. Il legame con le proteine plasmatiche nel plasma umano *in vitro* è stato, in media, del 94%.

Biotrasformazione

Umeclidinio
Studi *in vitro* hanno dimostrato che umeclidinio viene metabolizzato in primo luogo dal citocromo P450 2D6 (CYP2D6) ed è un substrato del trasportatore glicoproteina-P (P-gp). Le vie metaboliche principali per umeclidinio sono l’ossidazione (idrossilazione, O-dealchilazione) seguita da coniugazione (glucuronidazione, ecc), che producono una serie di metaboliti o con ridotta attività farmacologica o per i quali non è stata stabilita l'attività farmacologica. L'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa.

Vilanterolo
Studi *in vitro* hanno dimostrato che vilanterolo viene metabolizzato in primo luogo dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato del trasportatore P-gp. Le vie metaboliche principali per il vilanterolo sono O-dealchilazione che produce una serie di metaboliti con un’attività $beta_1$- e $beta_2$- agonista adrenergica significativamente ridotta. I profili metabolici del plasma dopo somministrazione orale di vilanterolo in uno studio con radiomarcatore sull’uomo sono stati coerenti con l’elevato metabolismo di primo passaggio. L'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa.

Eliminazione

Umeclidinio
La clearance plasmatica dopo somministrazione endovenosa è stata pari a 151 litri/ora. Dopo somministrazione endovenosa, circa il 58% della dose marcata somministrata (o il 73% della radioattività riscontrata) era escreta nelle feci entro 192 ore dopo la somministrazione. L’eliminazione urinaria rappresenta il 22% della dose marcata somministrata a 168 ore (27% della radioattività rilevata). L'escrezione del materiale correlato al farmaco con le feci dopo somministrazione endovenosa è indice della secrezione biliare. Dopo somministrazione per os a volontari sani di sesso maschile, la radioattività totale è stata escreta soprattutto nelle feci (92% della dose marcata somministrata o 99% della radioattività riscontrata) entro168 ore post - dose. Meno dell'1% della dose somministrata per via orale (1% della radioattività rilevata) è stata escreta nelle urine, suggerendo un assorbimento trascurabile dopo somministrazione orale. L’emivita plasmatica di umeclidinio a seguito di inalazione per 10 giorni è stata in media di 19 ore in volontari sani, con il 3% - 4% escreto immodificato nelle urine allo steady - state.

Vilanterolo
La clearance plasmatica di vilanterolo dopo somministrazione endovenosa era di 108 litri /ora. Dopo somministrazione orale di vilanterolo radiomarcato, il bilanciamento della massa ha dimostrato che il 70% della dose radiomarcata era nelle urine e il 30% nelle feci. L’eliminazione primaria di vilanterolo è per via metabolica seguita da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci. L’emivita plasmatica di vilanterolo a seguito di inalazione per 10 giorni è stata in media di 11 ore.

Caratteristiche in gruppi specifici di volontari sani o pazienti

Anziani
Un'analisi farmacocinetica della popolazione ha evidenziato che la farmacocinetica di umeclidinio e vilanterolo sono risultate simili tra i pazienti con BPCO di 65 anni di età e più anziani e quelli di età inferiore ai 65 anni.

Compromissione renale
Pazienti con compromissione renale severa, non hanno mostrato alcuna evidenza di un aumento dell'esposizione sistemica a umeclidinio o vilanterolo (C_{max} e AUC) in seguito alla somministrazione di umeclidinio/vilanterolo con umeclidinio al doppio della dose raccomandata e vilanterolo alla dose raccomandata e non si è osservata alcuna alterazione del legame con le proteine in pazienti con compromissione renale severa rispetto ai volontari sani.

Compromissione epatica
Pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B del Child-Pugh) non hanno mostrato alcuna evidenza di un aumento dell'esposizione sistemica a umeclidinio o vilanterolo (C_{max} e AUC) in seguito alla somministrazione di umeclidinio/vilanterolo con umeclidinio al doppio della dose raccomandata e vilanterolo alla dose raccomandata e nessuna evidenza di alterazione del legame alle proteine tra pazienti con compromissione epatica moderata e volontari sani. Umeclidinio/vilanterolo non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica severa.

Altre popolazioni speciali
Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che non sono necessari aggiustamenti della dose per umeclidinio o vilanterolo sulla base degli effetti di età, razza, sesso, uso di corticosteroidi per via inalatoria, o peso. Uno studio in metabolizzatori lenti del CYP2D6 non ha mostrato alcuna evidenza di un effetto clinicamente significativo del polimorfismo genetico del CYP2D6 sull'esposizione sistemica a umeclidinio .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici con umeclidinio e vilanterolo, in monoterapia e in associazione, i risultati sono stati quelli tipicamente associati con la farmacologia primaria sia degli antagonisti dei recettori muscarinici che dei $beta_2$-agonisti adrenergici, rispettivamente, e/o con l'irritazione locale. I dati seguenti riflettono gli studi condotti sui singoli componenti.

Genotossicità e cancerogenicità

Umeclidinio non è risultato genotossico in una batteria standard di studi e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione in vita in topi o ratti a livelli di esposizione ≥ 26 o ≥22 volte l'esposizione clinica nell'uomo di umeclidinio 55 microgrammi, in base alla AUC, rispettivamente.

Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa - fenilcinnamato) e acido trifenilacetico non era genotossico indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con i risultati di altri $beta_2$- agonisti adrenergici, in studi di inalazione a vita, vilanterolo trifenatato ha causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e nella ghiandola pituitaria del ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori nei ratti o topi con esposizioni di 0,5 o 13 volte l'esposizione clinica nell'uomo di vilanterolo 22 microgrammi in base all'AUC, rispettivamente.

Tossicità della riproduzione

Umeclidinio non ha mostrato effetti teratogeni nei ratti o nei conigli. In uno studio pre - e post-natale, la somministrazione sottocutanea di umeclidinio in ratti ha provocato un minore aumento del peso corporeo materno e minor consumo di cibo e una leggera diminuzione del peso corporeo pre - svezzamento dei cuccioli femmina dato alla dose di 180 microgrammi/kg al giorno (circa 80 volte l' esposizione umana clinica

di umeclidinio 55 microgrammi, in base alla AUC).

Vilanterolo non è risultato teratogeno nel ratto. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo ha causato effetti simili a quelli osservati con altri agonisti beta$_2$-adrenergici (palatoschisi, palpebre aperte, fusione sterno-vertebrale e flessione/malrotazione degli arti) a concentrazioni 6 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC. Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti ad esposizioni cliniche 36 volte maggiori di quella nell'uomo di vilanterolo 22 microgrammi, in base all'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30°C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Tenere l'inalatore all'interno del vassoio sigillato allo scopo di proteggere il medicinale dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima del primo utilizzo.

Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore ELLIPTA è costituito da un corpo grigio chiaro, il coperchio del boccaglio di colore rosso ed un contatore di dosi, imballato in un vassoio di alluminio laminato contenente un sacchetto di essiccante a base di gel di silicio. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile.

L'inalatore è un dispositivo multi-componente composto di polipropilene, polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile.

L'inalatore contiene due blister con fogli di alluminio laminato da 7 o 30 dosi.

Confezioni da 7 o 30 dosi per inalazione.
Confezione multipla da 3 inalatori x 30 dosi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/899/001
EU/1/14/899/002
EU/1/14/899/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Maggio 2014
Data dell'ultimo rinnovo: 11 Gennaio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2,
23 Rue Lavoisier,
27000 Evreux,
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito dell'Agenzia Europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Termine**
Presentazione della relazione finale sullo studio Osservazionale Post-Autorizzativo sulla Sicurezza (PAS) Studio di Coorte per Quantificare l'Incidenza e la Sicurezza Comparativa di Eventi Cardiovascolari e Cerebrovascolari Selezionati nei Pazienti con BPCO con Laventair Ellipta rispetto a tiotropio (studio 201038), secondo un protocollo approvato dal PRAC.	Entro 3Q 2024

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO ESTERNO (CONFEZIONI SINGOLE)

55 microgrammi/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata umeclidinio/vilanterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro) and 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio e magnesio stearato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata.

1 inalatore da 7 dosi
1 inalatore da 30 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublino 24, Irlanda

logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/899/001 1 inalatore da 7 dosi
EU/1/14/899/002 1 inalatore da 30 dosi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

laventair ellipta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DEL PACCO (CONFEZIONE MULTIPLA CON BLUE BOX)

55 microgrammi/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata umeclidinio/vilanterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro) and 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio e magnesio stearato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata.
Confezione multipla: 90 (3 confezioni da 30) dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublino 24, Irlanda

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/899/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

laventair ellipta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX – SOLO CONFEZIONE MULTIPLA)

55 microgrammi/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata
umeclidinio/vilanterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro) and 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio e magnesio stearato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata
1 inalatore da 30 dosi

Appartiene ad una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublino 24, Irlanda

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/899/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

laventair ellipta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DEL VASSOIO

55 microgrammi/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mcg polvere per inalazione
umeclidinio/vilanterolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Non aprire fino a quando non si è pronti per inalare.
Validità durante l'uso: 6 settimane.
7 dosi
30 dosi

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISPOSITIVO

55 microgrammi/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mcg polvere per inalazione
umeclidinio/vilanterolo

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.
Eliminare entro:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

7 dosi

30 dosi

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata

umeclidinio/vilanterolo

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio
1. Cos'è LAVENTAIR ELLIPTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare LAVENTAIR ELLIPTA
3. Come usare LAVENTAIR ELLIPTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LAVENTAIR ELLIPTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
Istruzioni passo-passo

1. Cos'è LAVENTAIR ELLIPTA e a cosa serve

Cosa è LAVENTAIR ELLIPTA

LAVENTAIR ELLIPTA contiene due principi attivi: umeclidinio bromuro e vilanterolo. Essi appartengono ad un gruppo di medicinali chiamati *broncodilatatori*.

Per cosa viene usato LAVENTAIR ELLIPTA

Viene utilizzato per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (**BPCO**) negli adulti.
La BPCO è una condizione cronica caratterizzata da difficoltà respiratorie che tendono a peggiorare nel tempo.

Nella BPCO i muscoli che circondano le vie aeree si restringono. Questo medicinale blocca il restringimento dei muscoli nei polmoni, rendendo più facile l'entrata e l'uscita dell'aria dai polmoni. Quando utilizzato regolarmente, esso aiuta il controllo delle difficoltà respiratorie e riduce gli effetti della BPCO sulla vita di tutti i giorni.

LAVENTAIR ELLIPTA non deve essere utilizzato per alleviare un attacco improvviso di mancanza di respiro o di affanno.
Se si verifica questo tipo di attacco si deve utilizzare un inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo).
Contatti il medico se non possiede un inalatore ad azione rapida.

2. Cosa deve sapere prima di usare LAVENTAIR ELLIPTA

Non usare LAVENTAIR ELLIPTA:
- Se è **allergico** a umeclidinio, al vilanterolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati nel paragrafo 6*).

Se pensa che questo si applichi anche a lei, **non utilizzi** questo medicinale prima di aver consultato il medico.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di utilizzare questo medicinale:
- se ha l'**asma** (Non usi LAVENTAIR ELLIPTA per trattare l'asma)
- se ha **problemi di cuore** o di **pressione sanguigna alta**
- se ha un problema agli occhi chiamato **glaucoma ad angolo stretto**
- se ha un **ingrossamento della prostata**, **difficoltà ad urinare** o un **blocco urinario**.
- se soffre di **epilessia**
- se ha **problemi alla ghiandola tiroide**
- se ha il **diabete**
- se ha **problemi gravi al fegato**

Si rivolga al medico se pensa che uno di questi casi la riguardi.

Difficoltà respiratorie immediate
Se immediatamente dopo aver utilizzato il suo inalatore LAVENTAIR ELLIPTA lei ha senso di costrizione toracica, tosse, sibili o mancanza di respiro:

Smetta di usare questo medicinale e cerchi assistenza medica immediata, poiché potrebbe avere una condizione grave denominata broncospasmo paradosso.

Problemi agli occhi durante il trattamento con LAVENTAIR ELLIPTA
Se durante il trattamento con LAVENTAIR ELLIPTA ha dolore agli occhi o disagio, temporaneo offuscamento della vista, aloni visivi o immagini colorate in associazione ad un arrossamento degli occhi:

Smetta di usare questo medicinale e cerchi assistenza medica immediata, questi possono essere sintomi di un attacco acuto di glaucoma ad angolo stretto.

Bambini e adolescenti
Non somministrare questo medicinale a **bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni**.

Altri medicinali e LAVENTAIR ELLIPTA
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Se non è sicuro di cosa contiene il medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

Alcuni medicinali possono influenzare il funzionamento di questo medicinale, o rendere più probabile che si abbiano effetti indesiderati.
Questi includono:

- medicinali chiamati beta bloccanti (come il propranololo), per il trattamento della **pressione sanguigna elevata** o altri **problemi cardiaci**
- ketoconazolo o itraconazolo, per il trattamento delle **infezioni fungine**
- claritromicina o telitromicina, per il trattamento delle **infezioni batteriche**
- ritonavir, per il trattamento dell'**infezione da virus dell'HIV**
- medicinali che diminuiscono i livelli di potassio nel sangue, come alcuni diuretici (compresse diuretiche) o alcuni medicinali usati per il trattamento dell'asma (come le metilxantine o gli steroidi)

- altri medicinali a lunga durata d'azione simili a questo che sono usati per il trattamento di problemi respiratori, ad es. tiotropio, indacaterolo. Non usi LAVENTAIR ELLIPTA se sta già utilizzando questi medicinali.

  Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno di questi medicinali.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, **chieda consiglio al medico** prima di prendere questo medicinale. Non usi questo medicinale se è incinta a meno che il medico non le dica che può farlo.

Non è noto se i componenti di LAVENTAIR ELLIPTA possano passare nel latte materno. **Se sta allattando con latte materno**, **consulti il medico** prima di usare LAVENTAIR ELLIPTA. Non usi questo medicinale se sta allattando con latte materno a meno che il medico non le dica che può farlo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che LAVENTAIR ELLIPTA influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

LAVENTAIR ELLIPTA contiene lattosio
Se le è stata diagnosticata una intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

3. Come usare LAVENTAIR ELLIPTA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una inalazione al giorno ogni giorno alla stessa ora. Lei ha bisogno di inalarlo una sola volta al giorno perché l'effetto di questo medicinale dura 24 ore.

Non utilizzarne più di quanto il medico le abbia detto di fare.

Usi LAVENTAIR ELLIPTA regolarmente
È molto importante che lei usi LAVENTAIR ELLIPTA ogni giorno, secondo la prescrizione del medico. Questo la aiuterà ad essere libero da sintomi durante tutto il giorno e tutta la notte.

LAVENTAIR ELLIPTA **non** deve essere usato per alleviare i sintomi di un **improvviso attacco di mancanza di respiro o di respiro sibilante**. Se si verifica questo tipo di attacco si deve utilizzare un inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo).

Come usare l'inalatore
Per le informazioni complete vedere le *"Istruzioni passo-passo"* in questo foglio.

LAVENTAIR ELLIPTA è solo per uso inalatorio. Per usare LAVENTAIR ELLIPTA, lo inspiri nei polmoni attraverso la bocca utilizzando l'inalatore ELLIPTA.

Se i suoi sintomi non migliorano
Se i suoi sintomi di BPCO non migliorano (mancanza di respiro, sibili, tosse) o peggiorano, o se sta utilizzando troppo spesso l'inalatore ad azione rapida:

contatti il medico al più presto.

Se usa più LAVENTAIR ELLIPTA di quanto deve
Se accidentalmente usa questo medicinale in eccesso, **si rivolga immediatamente al medico o al farmacista** perché potrebbe richiedere una osservazione medica. Se possibile mostri loro l'inalatore, la confezione o questo foglio illustrativo. Può avvertire che il cuore batte più velocemente del solito, può avvertire tremori, può avvertire di avere disturbi visivi, di avere la bocca asciutta, o di avere mal di testa.

Se dimentica di usare LAVENTAIR ELLIPTA
Non inali una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. È sufficiente inalare la dose successiva alla solita ora.
Se il respiro diventa affannoso o se lei è senza fiato, utilizzi l'inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo), e chieda consiglio al medico.

Se smette di usare LAVENTAIR ELLIPTA
Usi questo medicinale per il tempo raccomandato dal medico. Esso sarà efficace fintantoché lo si utilizza. Non smetta a meno che il medico non glielo consigli, anche se si sente meglio, perché i suoi sintomi possono peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche
Se ha avuto uno qualunque dei seguenti sintomi dopo l'assunzione di LAVENTAIR ELLIPTA **smetta di usare questo medicinale e informi il medico immediatamente.**

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100):
- Eruzione cutanea (orticaria) o rossore

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000):
- Gonfiore, talvolta del viso o della bocca (angioedema)
- Se diventa molto ansimante, ha tosse o difficoltà a respirare
- Se si sente molto debole o confuso (può portare a collasso o a perdita di coscienza)

Difficoltà respiratorie immediate
Difficoltà respiratorie immediate dopo aver usato LAVENTAIR ELLIPTA sono rare. Se immediatamente dopo aver usato questo medicinale avverte un senso di costrizione toracica, tosse, sibili o mancanza di respiro:

Smetta di usare questo medicinale e cerchi assistenza medica immediata, poiché potrebbe avere una condizione grave denominata broncospasmo paradosso.

<u>Altri effetti indesiderati</u>

Comuni
(possono interessare **fino ad 1 persona su 10)**
- minzione dolorosa e frequente (possono essere segni di infezione del tratto urinario)
- combinazione di mal di gola e naso che cola
- mal di gola
- sensazione di pressione o dolore a guance e fronte (possono essere segni di infiammazione dei seni nasali denominata sinusite)
- mal di testa
- tosse
- dolore e irritazione nella parte posteriore della bocca ed in gola
- stipsi
- bocca secca
- infezione delle alte vie respiratorie.

Non comuni
(ossono interessare **fino ad 1 persona su 100)**

- battito cardiaco irregolare
- battito cardiaco accelerato
- avvertire il battito cardiaco *(palpitazioni)*
- eruzione cutanea
- spasmi muscolari
- tremore
- alterazioni del gusto
- raucedine.

Rari
(possono interessare **fino a 1 persona su 1.000)**
- visione offuscata
- aumento della pressione oculare misurata
- diminuzione della visione o dolore agli occhi (possibili segni di glaucoma)
- difficoltà e dolore al passaggio dell'urina – questi possono essere segni di ostruzione allo svuotamento vescicale o ritenzione urinaria.

Non nota
(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- capogiri.

Segnalazione di effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LAVENTAIR ELLIPTA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata su confezione, vassoio e inalatore dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere l'inalatore nel vassoio sigillato per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarlo solo immediatamente prima del primo utilizzo.
Una volta aperto il vassoio, l'inalatore può essere usato per 6 settimane, a partire dalla data di apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere gettato via sull'etichetta nello spazio apposito. La data deve essere apposta non appena l'inalatore sia stato estratto dal vassoio.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Se conservato in frigorifero, lasciare l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LAVENTAIR ELLIPTA
I principi attivi sono umeclidinio bromuro e vilanterolo.

Ogni singola inalazione fornisce una dose inalata (rilasciata dal boccaglio) di 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro) e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 alla voce “LAVENTAIR ELLIPTA contiene lattosio”) e magnesio stearato.

Descrizione dell’aspetto di LAVENTAIR ELLIPTA e contenuto della confezione
LAVENTAIR ELLIPTA è una polvere per inalazione, pre-dosata.
L’inalatore Ellipta è costituito da un corpo di colore grigio chiaro, un coperchio rosso del boccaglio e un contatore di dosi. È confezionato in un vassoio in laminato di alluminio con un coperchio rimovibile. Il vassoio contiene una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità nella confezione.

I principi attivi sono presenti sotto-forma di polvere bianca in blister separati all’interno dell’inalatore. Ogni inalatore contiene 7 o 30 dosi. Sono inoltre disponibili anche confezioni multiple che contengono 90 (3 inalatori da 30) dosi.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Produttore:
Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2,
23 Rue Lavoisier,
27000 Evreux,
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Lietuva
UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

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

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

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

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

Malta
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland
BERLIN-CHEMIE AG
Tel.: + 49 (0) 30 67070

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα
Guidotti Hellas A.E.
Τηλ: + 30 210 8316111-13

España
FAES FARMA, S.A.
Tel: + 34 900 460 153
aweber@faes.es

France
MENARINI France
Tél: + 33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39 (0)55 56801

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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
BIAL, Portela & Ca. SA.
Tel: + 351 22 986 61 00
info@bial.com

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

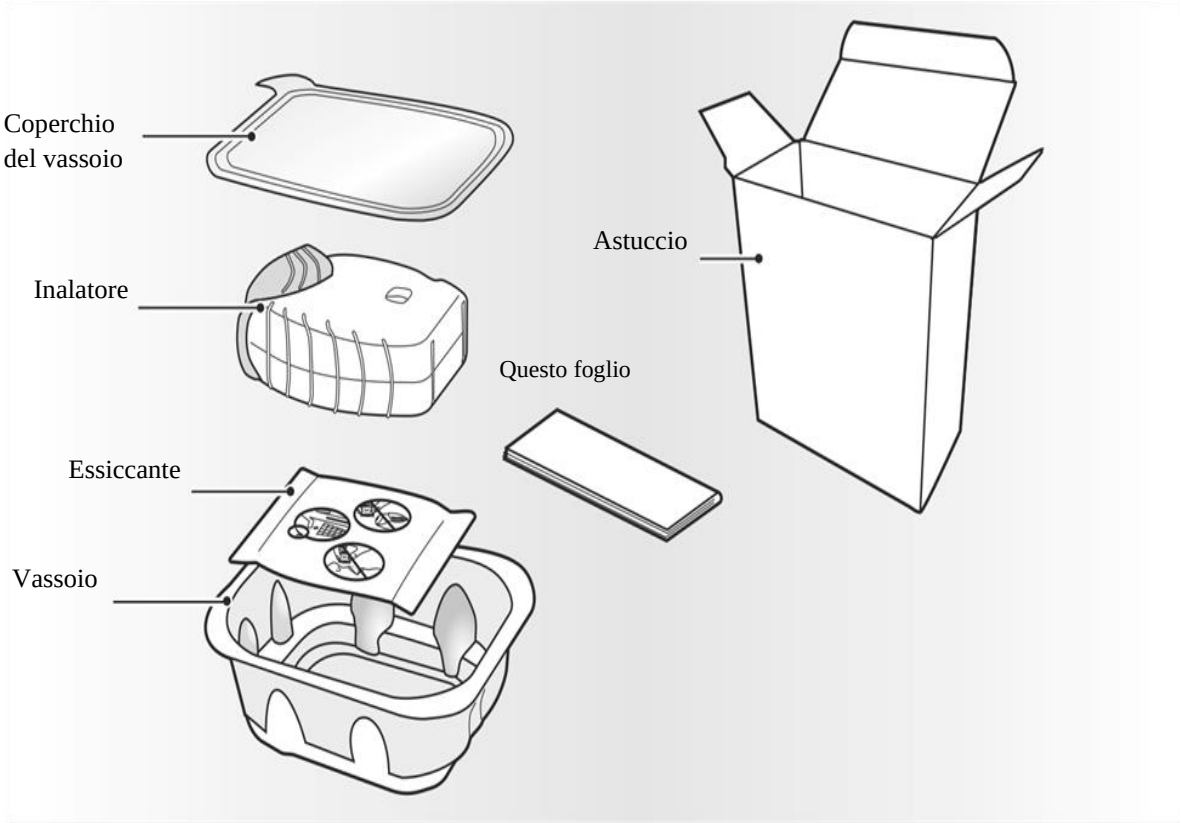
Altre fonti di informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni passo-passo

Cosa è l'inalatore?

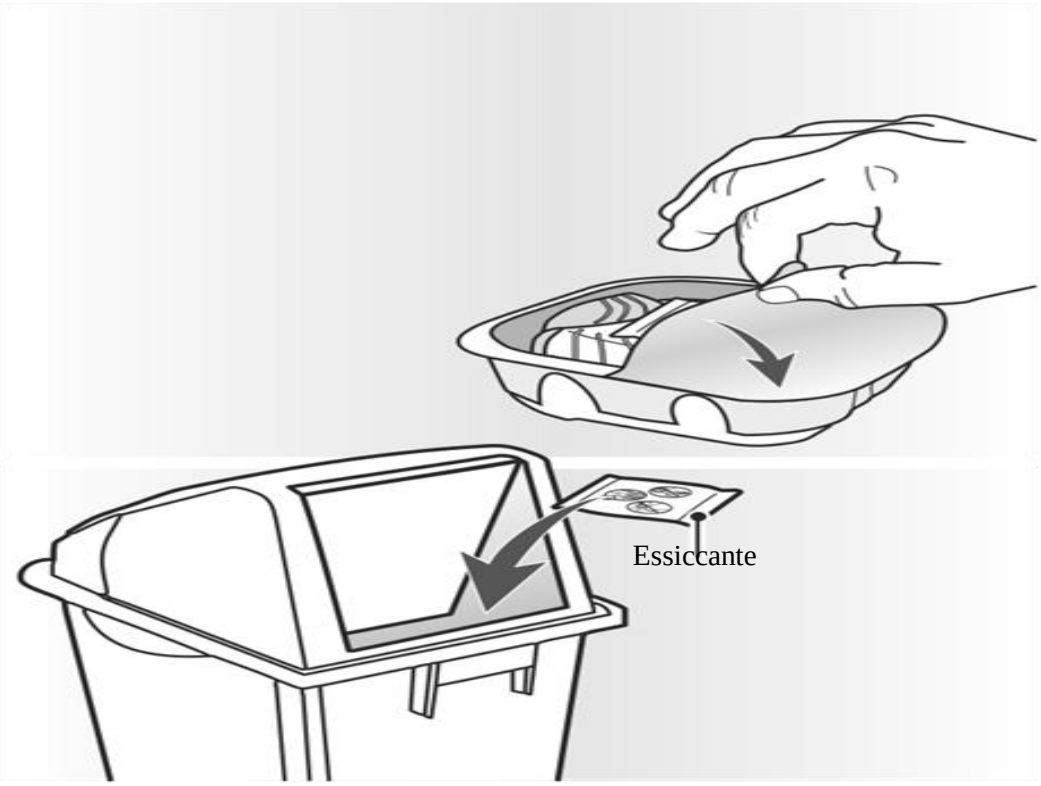
Quando usa LAVENTAIR ELLIPTA per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che l'inalatore funzioni correttamente; esso contiene dosi già misurate in precedenza ed è pronto per essere usato immediatamente.

La sua confezione di LAVENTAIR ELLIPTA contiene



L'inalatore è confezionato in un vassoio. **Non apra il vassoio fino a quando è pronto per iniziare ad** usare il nuovo inalatore. Quando è pronto per utilizzare l'inalatore, apra il coperchio tirando la linguetta.

Il vassoio contiene una bustina di **essiccante**, per ridurre l'umidità. Gettare questa bustina di essiccante– non aprirla, nè mangiarla o inalarla.



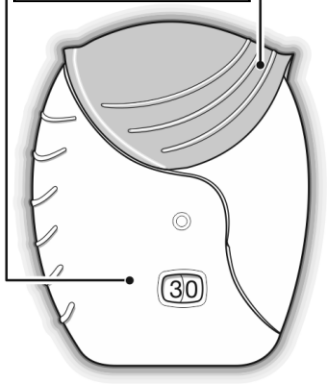
Quando lo estrae dalla sua scatola (vassoio sigillato), l’inalatore sarà nella posizione 'chiusa'. **Non aprire l’inalatore fino a quando è pronto per inalare una dose del medicinale**. Dopo aver aperto il vassoio, scrivere la data di “Eliminare entro” sull’etichetta dell’inalatore nello spazio apposito. La data di “Eliminare entro” è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l’inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere gettato dopo la prima apertura.

Le istruzioni per l’uso dell’inalatore da 30 dosi (riserva per 30 giorni) descritte di seguito si applicano anche all’inalatore da 7 dosi (riserva per 7 giorni).

1) Leggere prima di iniziare

Se apre e chiude il coperchio dell'inalatore senza inalare il medicinale, perderà la dose.
La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore in modo sicuro, ma non sarà più disponibile.
Non è possibile assumere accidentalmente medicinale extra o una doppia dose in un'unica inalazione.

Coperchio
Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale

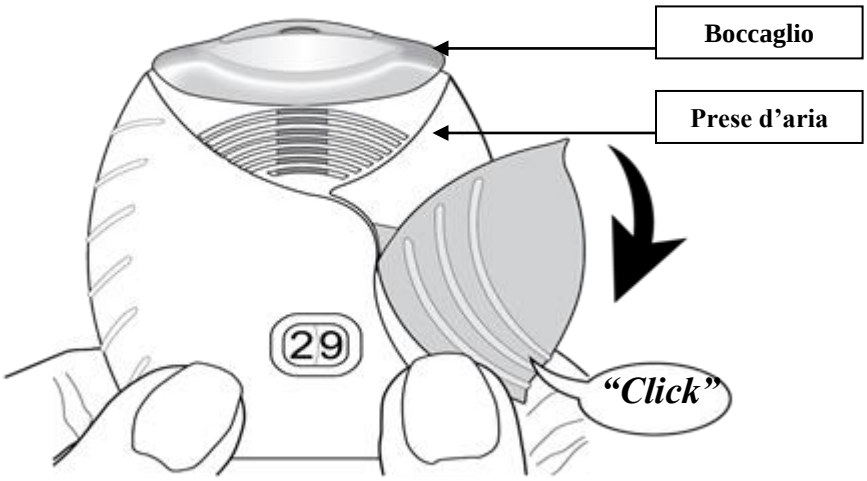


Contadosi
Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0. Ora l'inalatore è vuoto.
Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

2) Preparare una dose

Aspettare per aprire il coperchio fino a quando si è pronti ad inalare la dose.
Non agitare l'inalatore.

- **Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'.**



Il medicinale è ora pronto per essere inalato.
Il contadosi effettua il conto alla rovescia di **1** per conferma.

- **Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà il medicinale**.
  Riportarlo al farmacista per un consiglio.

3) Inalare il medicinale

- **Con l'inalatore lontano dalla bocca espirare fino a quando possibile**.
  Non espirare nell'inalatore.

- **Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso**.
  Non ostruire le prese d'aria con le dita.

Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione.

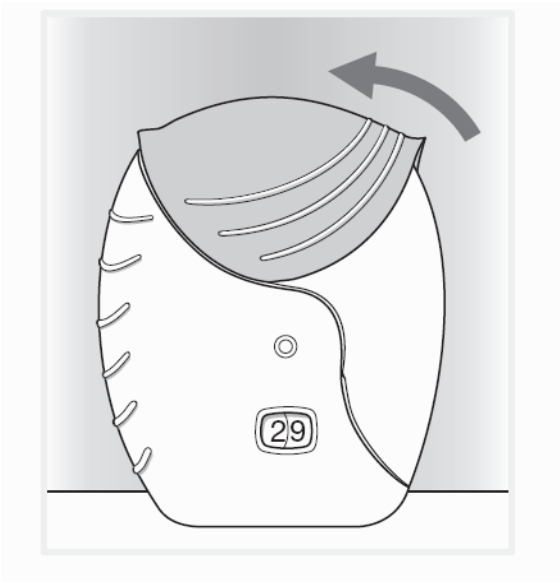
Non ostruire le prese d'aria con le dita.

- **Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).**
- **Rimuovere l'inalatore dalla bocca.**
- **Espirare lentamente e delicatamente.**

Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Se desidera pulire il boccaglio, usi un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio.

4) **Chiudere l'inalatore**



- **Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio.**

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per umeclidinio bromuro/vilanterolo, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

1) Alla luce dei dati disponibili sul rischio di spasmi muscolari derivanti da segnalazioni spontanee nella sorveglianza post-marketing, tra cui in alcuni casi un de-challenge e un re-challenge positivi, e alla luce della nota relazione tra spasmi muscolari/crampi e altri LABA, il PRAC ritiene che una causalità tra umeclidinio bromuro/vilanterolo e spasmi muscolari sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti umeclidinio bromuro / vilanterolo devono essere modificate di conseguenza.
L'aggiornamento della sezione 4.8 del RCP per aggiungere la reazione avversa Spasmi muscolari sotto la SOC "Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo" è ritenuto necessario, con una frequenza non comune. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

2) Alla luce dei dati disponibili sul rischio di dolore oculare derivanti da segnalazioni spontanee nella sorveglianza post-marketing, tra cui in alcuni casi un tempo di insorgenza (TTO) plausibile con un effetto del farmaco e un de-challenge e re-challenge positivo, e in considerazione della relazione nota tra effetti oculari e altri LAMA, il PRAC ritiene che una causalità tra umeclidinio bromuro / vilanterolo e dolore oculare sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti umeclidinio bromuro/vilanterolo devono essere modificate di conseguenza.
L'aggiornamento della sezione 4.8 del RCP per aggiungere la reazione avversa Dolore oculare sotto la SOC "Disturbi oculari" è ritenuto necessario, con la frequenza rara. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su umeclidinio bromuro/vilanterolo il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente umeclidinio bromuro/vilanterolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio.