

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ANORO ELLIPTA 55 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere enkelvoudige inhalatie biedt een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 65 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 55 microgram umeclidinium en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 74,2 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 62,5 microgram umeclidinium en 25 microgram vilanterol (als trifenataat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Iedere afgegeven dosis bevat ongeveer 25 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld (inhalatiepoeder).

Wit poeder in een lichtgrijze inhalator (ELLIPTA) met een rode beschermkap van het mondstuk en een dosisteller.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ANORO ELLIPTA is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is één inhalatie ANORO ELLIPTA 55/22 microgram eenmaal daags.

ANORO ELLIPTA moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend om bronchusverwijding in stand te houden. De maximale dosering is één inhalatie ANORO ELLIPTA 55/22 microgram eenmaal daags.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Het gebruik van ANORO ELLIPTA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ANORO ELLIPTA bij pediatrische patiënten (tot 18 jaar) voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

ANORO ELLIPTA is uitsluitend bestemd voor inhalatie.

De volgende instructies voor de inhalator met 30 doses (voorraad voor 30 dagen) gelden ook voor de inhalator met 7 doses (voorraad voor 7 dagen).

De ELLIPTA-inhalator bevat voorverdeelde doses en is klaar voor gebruik.

De inhalator is verpakt in een bakje met een zakje droogmiddel om het vochtgehalte te verminderen. Het zakje droogmiddel moet weggegooid worden en mag niet worden geopend, opgegeten of geïnhaleerd. De patiënt moet worden geïnstrueerd het bakje niet te openen totdat hij klaar is om een dosis te inhaleren.

Als de inhalator voor het eerst uit het afgesloten bakje wordt gehaald, staat die in de 'gesloten' positie. De 'Weggoeien op' datum moet op het etiket van de inhalator genoteerd worden in de daarvoor bestemde ruimte. De 'Weggoeien op' datum is 6 weken na de datum waarop het bakje geopend werd. Vanaf deze datum mag de inhalator niet meer gebruikt worden. Het bakje mag na openen worden weggegooid.

Als de beschermkap van de inhalator wordt geopend en gesloten zonder het geneesmiddel te inhaleren, zal de dosis verloren gaan. De verloren dosis wordt veilig vastgehouden in de inhalator, maar is niet meer beschikbaar om te inhaleren.

Het is niet mogelijk om tijdens één inhalatie per ongeluk extra geneesmiddel of een dubbele dosis te nemen.

Instructies voor gebruik:

a) Een dosis klaarmaken

De beschermkap moet geopend worden wanneer de patiënt klaar is om een dosis te inhaleren. De inhalator mag niet worden geschud.

De beschermkap wordt naar beneden geschoven totdat een 'klik' te horen is. Het geneesmiddel kan nu worden geïnhaleerd.

De dosisteller telt met 1 af om dit te bevestigen. Als de dosisteller niet aftelt nadat een 'klik' te horen was, zal de inhalator geen dosis afgeven. In dat geval moet de inhalator teruggebracht worden naar een apotheker voor advies.

b) Hoe wordt het geneesmiddel geïnhaleerd?

De patiënt houdt de inhalator bij de mond vandaan en ademt zo diep mogelijk uit. Er mag hierbij niet worden uitgeademd in de inhalator.

Het mondstuk wordt tussen de lippen geplaatst en daarna moeten de lippen stevig om het mondstuk worden gesloten. De luchtopening mag niet met de vingers worden geblokkeerd tijdens het gebruik.

- De patiënt haalt eenmaal lang, gelijkmatig en diep adem. De adem wordt zo lang mogelijk ingehouden (ten minste 3-4 seconden).

- De inhalator wordt uit de mond genomen.
- Hierna wordt langzaam en rustig uitgeademd.

Mogelijk proeft of voelt de patiënt het geneesmiddel niet, zelfs als de inhalator op de juiste manier wordt gebruikt.

Het mondstuk van de inhalator kan met een droog doekje worden schoongemaakt voordat de beschermkap wordt gesloten.

c) Sluit de inhalator

De beschermkap moet zo ver mogelijk omhoog worden geschoven om het mondstuk te bedekken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Umeclidinium/vilanterol mag niet worden gebruikt bij patiënten met astma, omdat het niet is onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

Paradoxaal bronchospasme

Toediening van umeclidinium/vilanterol kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken wat levensbedreigend kan zijn. De behandeling met umeclidinium/vilanterol moet onmiddellijk worden gestaakt als paradoxaal bronchospasme optreedt en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Niet voor acuut gebruik

Umeclidinium/vilanterol is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme.

Verslechtering van de ziekte

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen wijst op een verslechtering van de controle. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met umeclidinium/vilanterol dienen de patiënt en het COPD-behandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld.

Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten zoals hartritmestoornissen, bijv. atriale fibrillatie en tachycardie, kunnen worden waargenomen na de toediening van muscarinereceptorantagonisten en sympathicomimetica, waaronder umeclidinium/vilanterol. In de klinische onderzoeken werden patiënten met klinisch relevante ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen, uitgesloten van deelname. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van umeclidinium/vilanterol door patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen.

Antimuscarine activiteit

Overeenstemmend met de antimuscarine activiteit van dit geneesmiddel is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van umeclidinium/vilanterol bij patiënten met urineretentie of nauwekamerhoekglaucoom.

Hypokaliëmie

Bèta₂-adrenerge agonisten kunnen bij sommige patiënten een significante hypokaliëmie veroorzaken, die cardiovasculaire bijwerkingen tot gevolg kan hebben. De daling van de serumkaliumspiegel is normaal gesproken van voorbijgaande aard, en behoeft geen suppletie.

Er zijn geen klinisch relevante effecten van hypokaliëmie waargenomen in klinische onderzoeken met umeclidinium/vilanterol bij de aanbevolen therapeutische dosering. Indien umeclidinium/vilanterol wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die eveneens de potentie hebben om hypokaliëmie te veroorzaken, moet dit met voorzichtigheid gebeuren (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie

Bèta₂-adrenerge agonisten kunnen bij sommige patiënten voorbijgaande hyperglykemie veroorzaken.

Tijdens klinische onderzoeken met umeclidinium/vilanterol werden geen klinisch relevante effecten op de plasmaglucosespiegel waargenomen bij de aanbevolen therapeutische dosering. Bij diabetische patiënten moet in het begin van de behandeling met umeclidinium/vilanterol de plasmaglucosespiegel nauwkeurig worden bewaakt.

Gelijktijdig aanwezige aandoeningen

Umeclidinium/vilanterol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op bèta₂-adrenerge agonisten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bèta-adrenerge receptorantagonisten

Geneesmiddelen die bèta-adrenerge receptorantagonisten bevatten, kunnen het effect van bèta₂-adrenerge agonisten, zoals vilanterol, verzwakken of tegenwerken. Het gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bèta-adrenerge receptorantagonisten dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn voor het gebruik ervan.

Metabole en transportergebaseerde interacties

Vilanterol is een substraat van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). De gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, claritromycine, itraconazol, ritonavir, telitromycine) kan de metabolisering van vilanterol remmen en de systemische blootstelling eraan vergroten. De gelijktijdige toediening met ketoconazol (400 mg) bij gezonde vrijwilligers verhoogde de gemiddelde AUC_(0-t) en C_{max} van vilanterol met respectievelijk 65% en 22%. De verhoging van de blootstelling aan vilanterol ging niet gepaard met een verhoging van de aan bèta-adrenerge agonisten gerelateerde systemische effecten op de hartslag, kalium in het bloed of QT-interval (gecorrigeerd met de Fridericia-methode). Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer umeclidinium/vilanterol gelijktijdig wordt toegediend met ketoconazol en andere bekende krachtige CYP3A4-remmers, omdat de mogelijkheid van toegenomen systemische blootstelling aan vilanterol bestaat. Dit zou kunnen leiden tot een hogere kans op bijwerkingen. Verapamil, een matige CYP3A4-remmer, had geen significante invloed op de farmacokinetiek van vilanterol.

Umeclidinium is een substraat van cytochroom P450 2D6 (CYP2D6). De 'steady state' farmacokinetiek van umeclidinium werd beoordeeld bij gezonde vrijwilligers deficiënt in CYP2D6 (slechte metaboliseerders). Er werd geen effect gezien op de AUC of C_{max} van umeclidinium bij een 8 keer hogere dosis. Een 16-voudig hogere dosis umeclidinium resulteerde in een verhoging van de AUC met ongeveer een factor 1,3, zonder effect op de C_{max} van umeclidinium. Gebaseerd op de omvang van deze veranderingen wordt er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer umeclidinium/vilanterol gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6-remmers of wanneer het wordt toegediend aan patiënten met een genetisch deficiënte CYP2D6-activiteit (slechte metaboliseerders).

Umeclidinium en vilanterol zijn beide een substraat van de P-glycoproteïne-transporter (P-gp). Het effect van de matige P-gp-remmer verapamil (240 mg eenmaal daags) op de 'steady state' farmacokinetiek van umeclidinium en vilanterol werd beoordeeld bij gezonde vrijwilligers. Er werd geen effect van verapamil gezien op de C_{max} van umeclidinium of vilanterol. Een verhoging met ongeveer een factor 1,4 werd waargenomen bij de AUC van umeclidinium zonder effect op de AUC van vilanterol. Op basis van de omvang van deze veranderingen wordt er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer umeclidinium/vilanterol gelijktijdig wordt toegediend met P-gp-remmers.

Andere antimuscarinegeneesmiddelen en sympathicomimetica

De gelijktijdige toediening van umeclidinium/vilanterol en andere langwerkende muscarine antagonisten, langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten of geneesmiddelen die een van deze middelen bevatten is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen omdat het mogelijk de bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarine antagonisten of bèta₂-adrenerge agonisten kan versterken (zie rubriek 4.4 en 4.9).

Hypokaliëmie

Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica, kan het mogelijk hypokaliëmie effect van beta₂-adrenerge agonisten versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Andere geneesmiddelen voor COPD

Hoewel er geen formeel *in vivo* onderzoek werd uitgevoerd naar interacties tussen geneesmiddelen, werd geïnhaleerd umeclidinium/vilanterol gelijktijdig gebruikt met andere COPD-geneesmiddelen, waaronder kortwerkende sympathicomimetische bronchusverwijders en inhalatiecorticosteroiden, zonder klinische aanwijzingen van geneesmiddeleninteracties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van umeclidinium/vilanterol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van vilanterol bij blootstellingsniveaus die niet klinisch relevant zijn (zie rubriek 5.3).

Umeclidinium/vilanterol mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of umeclidinium of vilanterol in de moedermelk worden uitgescheiden. Andere bèta₂-adrenerge agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met umeclidinium/vilanterol moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van umeclidinium/vilanterol op de menselijke vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen effect van umeclidinium of vilanterol op de vruchtbaarheid gebleken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Umeclidinium/vilanterol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerking met umeclidinium/vilanterol was nasofaryngitis (9%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van ANORO ELLIPTA is gebaseerd op veiligheidservaring met umeclidinium/vilanterol en de individuele bestanddelen, zoals opgedaan in het klinische ontwikkelingsprogramma waaraan 6.855 patiënten met COPD deelnamen en uit spontane meldingen. Het klinische ontwikkelingsprogramma omvatte 2.354 patiënten die eenmaal daags umeclidinium/vilanterol in de fase III klinische onderzoeken van 24 weken of langer kregen, waarvan 1.296 patiënten de aanbevolen dosering van 55/22 microgram kregen in de 24 weken durende onderzoeken, 832 patiënten een hogere dosering van 113/22 microgram kregen in de 24 weken durende onderzoeken en 226 patiënten 113/22 microgram kregen in een 12 maanden durend onderzoek.

De bijwerkingenfrequenties zoals vermeld in onderstaande tabel bevatten ruwe incidentiepercentages die zijn waargenomen tijdens vijf onderzoeken met een duur van 24 weken die samengevoegd werden en in het veiligheidsonderzoek met een duur van 12 maanden.

De frequentie categorie van elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urinerweginfectie Sinusitis Nasofaryngitis Faryngitis Bovenste luchtweginfectie	Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder: Rash Anafylaxie, angio-oedeem en urticaria	Soms Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor Dysgeusie Duizeligheid	Vaak Soms Soms Niet bekend
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig Glaucoom Intraoculaire druk verhoogd	Zelden Zelden Zelden
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie Supraventriculaire tachycardie Idioventriculair ritme Tachycardie Supraventriculaire extrasystoles Hartkloppingen	Soms Soms Soms Soms Soms Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten Orofaryngeale pijn Dysfonie Paradoxale bronchospasme	Vaak Vaak Soms Zelden
Maag-darmstelselaandoeningen	Constipatie Droge mond	Vaak Vaak

Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie Dysurie Obstructie van de blaasuitgang	Zelden Zelden Zelden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Een overdosis umeclidinium/vilanterol veroorzaakt waarschijnlijk klachten en symptomen die zijn toe te schrijven aan de werking van de afzonderlijke bestanddelen, consistent met de bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarine antagonist (bijv. droge mond, gezichtsaccommodatiestoornissen en tachycardie) of die gezien worden bij overdosering van andere bèta₂-adrenerge agonisten (bijv. aritmieën, tremor, hoofdpijn, hartkloppingen, nausea, hyperglykemie en hypokaliëmie).

Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunend behandeld worden, met de juiste controle, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenergica in combinatie met anticholinergica inclusief triple combinaties met corticosteroiden, ATC-code: R03AL03

Werkingsmechanisme

Umeclidinium/vilanterol is een combinatie van een geïnhalerde langwerkende muscarinereceptorantagonist/langwerkende bèta₂-adrenerge agonist (LAMA/LABA). Na orale inhalatie werken beide bestanddelen lokaal op de luchtwegen en leiden ze door afzonderlijke mechanismen tot bronchusverwijding.

Umeclidinium

Umeclidinium is een langwerkende muscarinereceptorantagonist (ook wel een anticholinergicum genoemd). Het is een quinuclidinederivaat dat een werking heeft op meerdere muscarinereceptorsubtypes. Umeclidinium oefent de bronchusverwijdende werking uit door competitief de binding van acetylcholine aan muscarinereceptoren op het gladde spierweefsel in de luchtwegen te remmen. Het toont langzame reversibiliteit bij het humane M3-muscarinereceptorsubtype *in vitro* en een lange werkingsduur *in vivo* wanneer het direct in de longen wordt toegediend in preklinische modellen.

Vilanterol

Vilanterol is een selectieve, langwerkende bèta₂-adrenerge receptoragonist (bèta₂-adrenerge agonist).

De farmacologische effecten van bèta₂-adrenerge agonisten, waaronder vilanterol, zijn in ieder geval gedeeltelijk toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylaatcyclase, het enzym dat de conversie van adenosinetrifosfaat (ATP) in cyclisch adenosine-3'-5'-monofosfaat (cyclisch AMP) katalyseert. Verhoogde concentraties van cyclisch AMP leiden tot de ontspanning van bronchiaal glad spierweefsel en remming van de afgifte van mediators van directe overgevoeligheid uit cellen, met name uit mestcellen.

Farmacodynamische effecten

In fase III-onderzoeken met een duur van 6 maanden liet umeclidinium/vilanterol in vergelijking met placebo na eenmaal daagse toediening een klinisch relevante verbetering in longfunctie zien gedurende 24 uur (zoals gemeten door geforceerd expiratoir één-secondevolume [FEV₁]). Deze verbetering werd 15 minuten na toediening van de eerste dosis waargenomen (een verbetering ten opzichte van placebo van 112 ml (p<0,001^{*})). Ten opzichte van placebo bedroeg de gemiddelde piekverbetering in FEV₁ in de eerste 6 uur na toediening 224 ml (p<0,001^[*]) in week 24. Er was geen bewijs voor tachyfyxie als effect van ANORO ELLIPTA in de loop van de tijd.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van umeclidinium/vilanterol op het QT-interval werd beoordeeld in een met placebo en actieve stof (moxifloxacin) gecontroleerd QT-onderzoek naar eenmaal daagse toediening van umeclidinium/vilanterol 113/22 microgram of 500/100 microgram (dit is een voorverdeelde dosis van 8 keer de aanbevolen dosis umeclidinium en 4 keer de aanbevolen dosis vilanterol) gedurende 10 dagen bij 103 gezonde vrijwilligers. Het maximale gemiddelde verschil in verlengingen van het QT-interval (gecorrigeerd met de Fridericia-methode, QT_{cF}) ten opzichte van placebo na correctie van de uitgangswaarde, was 4,3 (90% BI=2,2 tot 6,4) milliseconden, waargenomen 10 minuten na toediening van umeclidinium/vilanterol 113/22 microgram, en 8,2 (90% BI=6,2 tot 10,2) milliseconden, waargenomen 30 minuten na toediening van umeclidinium/vilanterol 500/100 microgram. Er werd derhalve bij umeclidinium/vilanterol 113/22 microgram geen klinisch relevant pro-aritmisch effect gezien dat gerelateerd was aan verlenging van het QT-interval.

Een dosisafhankelijke toename in hartslagfrequentie werd ook gezien. Het maximale gemiddelde verschil in hartslagfrequentie ten opzichte van placebo na correctie van de uitgangswaarde was 8,4 (90% BI=7,0 tot 9,8) slagen/ minuut en 20,3 (90% BI=18,9 tot 21,7) slagen/ minuut, waargenomen 10 minuten na toediening van respectievelijk 113/22 microgram en 500/100 microgram umeclidinium/vilanterol.

Bovendien werden in een 6 maanden durend onderzoek waarbij 53 patiënten met COPD eenmaal daags werden behandeld met 55/22 microgram umeclidinium/vilanterol, geen klinisch significante effecten op het hartritme waargenomen met Holter-monitoring gedurende 24 uur. Hetzelfde resultaat werd ook gezien in twee andere studies: een onderzoek met een duur van 6 maanden waarbij 55 patiënten eenmaal daags werden behandeld met 113/22 microgram umeclidinium/vilanterol en een onderzoek met een duur van 12 maanden waarbij 226 patiënten eenmaal daags werden behandeld met 113/22 microgram.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van umeclidinium/vilanterol eenmaal daags toegediend werd beoordeeld tijdens acht klinische fase III-onderzoeken bij 6.835 volwassen patiënten met een klinische diagnose COPD; 5.618 patiënten in vijf onderzoeken van zes maanden (twee placebogecontroleerd en drie met een actieve stof [tiotropium] gecontroleerd), 655 patiënten in twee onderzoeken van 3 maanden naar uithoudingsvermogen/longfunctie en 562 patiënten in een ondersteunend onderzoek met een behandelperiode van 12 maanden.

Effecten op longfunctie

In verschillende onderzoeken liet ANORO ELLIPTA een verbetering van de longfunctie zien (zoals gedefinieerd door verandering in dal-FEV₁ ten opzichte van de uitgangswaarde). In een fase III-onderzoek van 6 maanden liet ANORO ELLIPTA in vergelijking met placebo en de behandelarmen met elk bestanddeel als monotherapie, een statistisch significante verbetering zien in dal-FEV₁ (primaire eindpunt) in week 24. Aanvullend liet ANORO ELLIPTA in vergelijking met tiotropium in twee van de drie met actieve stof gecontroleerde onderzoeken (duur 6 maanden) een klinisch relevante en statistisch significante verbetering in dal-FEV₁ zien. In het derde met actieve stof gecontroleerde onderzoek werden in vergelijking met tiotropium numeriek grotere verbeteringen waargenomen (zie tabel 1). Het bronchusverwijdende effect verminderde niet in de loop van de tijd.

Symptomatische resultaten

Kortademigheid:

ANORO ELLIPTA liet in vergelijking met placebo een statistisch significante en klinisch relevante vermindering zien van kortademigheid (zie tabel 1), zoals beoordeeld door een toename van de TDI-focusscore in week 24 (belangrijk secundair eindpunt). Verbeteringen in de TDI-focusscore in vergelijking met elk bestanddeel als monotherapie en met tiotropium waren niet statistisch significant (zie tabel 1).

Het aantal patiënten dat reageerde met ten minste het minimale klinisch belangrijke verschil (*minimum clinically important difference*, MCID) van 1 eenheid TDI-focusscore in week 24 was hoger voor ANORO ELLIPTA (58%) in vergelijking met placebo (41%) en elk bestanddeel als monotherapie (53% voor umeclidinium en 51% voor vilanterol).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:

ANORO ELLIPTA heeft in vergelijking met placebo en elk bestanddeel als monotherapie ook een verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven laten zien, zoals gemeten met de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) en weergegeven door een verlaging van de SGRQ-totaalscore in week 24 (zie tabel 1). In een van de drie met actieve stof gecontroleerde onderzoeken liet ANORO ELLIPTA in vergelijking met tiotropium een statistisch significante verlaging van de SGRQ-totaalscore zien (zie tabel 1).

Het aantal patiënten dat reageerde met ten minste het MCID op de SGRQ-score (gedefinieerd als een vermindering met 4 eenheden t.o.v. de uitgangswaarde) in week 24, was hoger voor ANORO ELLIPTA (49%) in vergelijking met placebo (34%) en elk bestanddeel als monotherapie (44% met umeclidinium en 48% met vilanterol). In een met actieve stof gecontroleerd onderzoek behaalde een groter aantal patiënten met ANORO ELLIPTA in vergelijking met tiotropium een klinisch relevante verbetering in de SGRQ-score in week 24 (respectievelijk 53% en 46%). In de andere twee met actieve stof gecontroleerde onderzoeken behaalde een vergelijkbaar aantal patiënten ten minste de MCID met ANORO ELLIPTA en tiotropium; respectievelijk 49% en 54% met ANORO ELLIPTA 55/22 microgram en 52% en 55% met tiotropium.

Gebruik van noodmedicatie

ANORO ELLIPTA verminderde in vergelijking met placebo en umeclidinium het gebruik van salbutamol als noodmedicatie gedurende de weken 1-24 (zie tabel 1). Daarnaast toonde ANORO ELLIPTA een toename vanaf baseline in het aantal dagen waarop geen noodmedicatie nodig was

(gemiddeld 11,1%) in vergelijking met een afname vanaf baseline voor placebo (gemiddeld 0,9%).

In de drie onderzoeken van 6 maanden gecontroleerd met actieve stof, verminderde ANORO ELLIPTA in vergelijking met tiotropium het gebruik van noodmedicatie (salbutamol); in twee van deze onderzoeken werden statistisch significante verminderingen waargenomen (zie tabel 1). ANORO ELLIPTA liet in alle drie onderzoeken ook een grotere toename vanaf baseline in het aantal dagen zien waarop geen noodmedicatie nodig was (gemiddeld binnen het bereik van 17,6% tot 21,5%) in vergelijking met tiotropium (gemiddeld binnen het bereik van 11,7% tot 13,4%).

Tabel 1. Resultaten voor longfunctie, symptomen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in week 24

Behandelingsvergelijking met ANORO ELLIPTA 55/22 mcg	Behandelverschil ¹ (95% betrouwbaarheidsintervallen, p-waarde)			
	Dal-FEV ₁ (ml)	TDI-focusscore	SGRQ-totaalscore	Gebruik van noodmedicatie ³
ANORO 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*
ANORO ELLIPTA (N = 413) versus umeclidinium 55 mcg (N = 418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2, 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90, 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0, -0,1) 0,014*
ANORO ELLIPTA (N = 413) versus vilanterol 22 mcg (N = 421)	95 (60, 130) < 0,001	0,4 (-0,1, 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41, 1,78) 0,767	0,1 (-0,3, 0,5) 0,675
ANORO ELLIPTA (N = 454) versus tiotropium 18 mcg (N = 451) (Studie ZEP117115)	112 (81, 144) < 0,001	n/g	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) < 0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) versus tiotropium 18 mcg (N = 203) (Studie DB2113360)	90 (39, 141) < 0,001	0,12 (-0,4, 0,5) 0,817	0,75 (-2,12, 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2, -0,1) 0,022
ANORO ELLIPTA (N = 217) versus tiotropium 18 mcg (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 = aantal in 'Intent-to-treat' populatie

mcg = microgram

n/g = niet geëvalueerd

1. Kleinste-kwadraten-gemiddelde
2. Gecombineerde gegevens van onderzoeken DB2113360 en DB2113374
3. Verschil in het gemiddeld aantal puffjes per dag gedurende week 1-24

Een hogere dosis umeclidinium/vilanterol (113/22 microgram) is ook onderzocht in een 24 weken durend, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek en in twee van de drie 24 weken durende actief-gecontroleerde onderzoeken. De resultaten waren gelijk aan die voor de ANORO ELLIPTA-dosis en gaven aanvullend ondersteunend bewijs voor de werkzaamheid van ANORO ELLIPTA.

COPD-exacerbaties

In een 24 weken durend placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met symptomatische COPD verminderde ANORO ELLIPTA, in vergelijking met placebo, het risico op een matige/ernstige COPD-exacerbatie met 50% (analyse van tijd tot eerste exacerbatie: hazard ratio (HR) 0,5; 95% BI: 0,3, 0,8; p=0,004*); met 20% in vergelijking met umeclidinium (HR 0,8; 95% BI: 0,5, 1,3; p=0,391); en met 30% in vergelijking met vilanterol (HR 0,7; 95% BI: 0,4, 1,1; p=0,121). In de drie met actieve stof gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met symptomatische COPD, was het risico op een matige/ernstige COPD-exacerbatie in vergelijking met tiotropium in een onderzoek verlaagd met 50% (HR 0,5; 95% BI: 0,3, 1,0; p=0,044). In de andere twee onderzoeken was het risico op een matige/ernstige COPD exacerbatie verhoogd met 20% en 90% (respectievelijk HR 1,2; 95% BI: 0,5, 2,6; p=0,709 en HR 1,9; 95% BI: 1,0, 3,6; p=0,062). Deze onderzoeken waren niet speciaal opgezet om de effecten van de behandelingen op COPD-exacerbaties te beoordelen en patiënten werden uitgesloten van verdere deelname aan het onderzoek als een exacerbatie optrad.

Onderbouwing uit werkzaamheidsonderzoeken

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van 52 weken (CTT116855, IMPACT) werden 10.355 volwassen patiënten, met symptomatische COPD en een voorgeschiedenis van 1 of meer matige/ernstige exacerbaties in de voorgaande 12 maanden, gerandomiseerd (in een verhouding van 1:2:2) voor het krijgen van umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI 55/22 microgram), fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 99/55/22 microgram) of fluticasonfuroaat/vilanterol (FF/VI 99/22 microgram) eenmaal daags toegediend als een enkele inhalator. Het primaire eindpunt was de jaarlijkse mate van matige en ernstige exacerbaties tijdens de behandeling bij patiënten die werden behandeld met FF/UMEC/VI vergeleken met FF/VI en UMEC/VI. De gemiddelde jaarlijkse

exacerbatiesnelheid was respectievelijk 0,91, 1,07 en 1,21 voor FF/UMEC/VI, FF/VI en UMEC/VI.

De vergelijking van FF/UMEC/VI met FF/VI en UMEC/VI resulteerde in een statistisch significante 14,8% vermindering van het risico op een matige/ernstige exacerbatie (gebaseerd op een analyse van tijd tot eerste exacerbatie) (HR 0,85; 95% BI: 0,80, 0,91; $p < 0,001$) en respectievelijk 16% vermindering van het risico op een matige/ernstige exacerbatie (gebaseerd op een analyse van tijd tot eerste exacerbatie) (HR 0,84; 95% BI: 0,78, 0,91; $p < 0,001$).

Uithoudingsvermogen en longvolumes

In een van twee uitgevoerde onderzoeken verbeterde ANORO ELLIPTA 55/22 microgram in vergelijking met placebo het uithoudingsvermogen, zoals gemeten met de endurance shuttle-looptest (ESWT). In beide onderzoeken verbeterde ANORO ELLIPTA 55/22 microgram in vergelijking met placebo de longvolumemeting bij volwassen COPD-patiënten met hyperinflatie (functionele restcapaciteit [FRC] $> 120\%$). In het eerste onderzoek liet ANORO ELLIPTA 55/22 microgram in vergelijking met placebo een statistisch significante en klinisch relevante verbetering zien (gebaseerd op een minimaal klinisch belangrijk verschil (*minimal clinically important difference* (MCID) van 45 tot 85 seconden) van het uithoudingsvermogen (*exercise endurance time*, EET) dat 3 uur na toediening in week 12 werd gemeten (69,4 seconden, [$p = 0,003$]). Verbetering van EET in vergelijking met placebo was aanwezig op dag 2 en was in week 6 en week 12 nog steeds aanwezig. In het tweede onderzoek bedroeg in week 12 het behandelverschil in EET tussen ANORO ELLIPTA 55/22 microgram en placebo 21,9 seconden ($p = 0,234$).

In het eerste onderzoek liet ANORO ELLIPTA 55/22 microgram ook statistisch significante verbeteringen zien in vergelijking met placebo in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in longvolumemetingen in dal en 3 uur na toediening in week 12 (inspiratoire capaciteit: respectievelijk 237 ml en 316 ml, restvolume: respectievelijk -466 ml en -643 ml en functionele restcapaciteit: respectievelijk -351 ml en -522 ml; alle $p < 0,001$). In het tweede onderzoek liet ANORO ELLIPTA 55/22 microgram verbeteringen zien in vergelijking met placebo in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in longvolumemetingen in dal en 3 uur na toediening in week 12 (inspiratoire capaciteit: respectievelijk 198 ml en 238 ml, restvolume: respectievelijk -295 ml en -351 ml en functionele restcapaciteit: respectievelijk -238 ml en -302 ml; alle $p < 0,001$ [*]).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ANORO ELLIPTA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer umeclidinium en vilanterol in combinatie werden toegediend via inhalatie was de farmacokinetiek van elk bestanddeel vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd gezien wanneer elk werkzaam bestanddeel afzonderlijk werd toegediend. Voor farmacokinetische doeleinden kan elk bestanddeel dus afzonderlijk worden beschouwd.

Absorptie

Umeclidinium

Na toediening per inhalatie van umeclidinium bij gezonde vrijwilligers werd de C_{max} bereikt na 5 tot 15 minuten. De absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaleerde umeclidinium was gemiddeld 13% van de dosis, met een verwaarloosbare bijdrage door orale absorptie. Na herhaalde toediening van geïnhaleerd umeclidinium werd de 'steady state' bereikt binnen 7 tot 10 dagen met een accumulatie-factor van 1,5 tot 1,8.

Vilanterol

Na toediening per inhalatie van vilanterol bij gezonde vrijwilligers werd de C_{max} bereikt na 5 tot 15 minuten. De absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaleerd vilanterol was 27%, met een verwaarloosbare bijdrage door orale absorptie. Na herhaalde toediening van geïnhaleerd vilanterol werd de 'steady state' binnen 6 dagen bereikt met maximaal een 2,4-voudige accumulatie.

Distributie

Umeclidinium

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers was het gemiddelde distributievolume 86 liter. De *in vitro*-plasma-eiwitbinding in humaan plasma was gemiddeld 89%.

Vilanterol

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers was het gemiddelde verdelingsvolume in 'steady state' 165 liter. De *in vitro*-plasma-eiwitbinding in humaan plasma was gemiddeld 94%.

Biotransformatie

Umeclidinium

In vitro-onderzoeken lieten zien dat umeclidinium voornamelijk wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) en dat het een substraat is voor de transporter van P-glycoproteïne (P-gp). Het primaire metabolisme van umeclidinium verloopt via de oxidatieve route (hydroxylering, O-dealkylering) gevolgd door conjugatie (glucuronidatie enz.) en dit leidt tot een reeks metabolieten met ofwel verminderde farmacologische activiteit ofwel met een farmacologische activiteit die niet is vastgesteld. Systemische blootstelling aan de metabolieten is laag.

Vilanterol

In vitro-onderzoeken lieten zien dat vilanterol voornamelijk wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en dat het een substraat is voor de P-gp-transporter. De primaire metabole routes voor vilanterol zijn O-dealkylering tot een reeks metabolieten met een aanzienlijk verminderde β_1 - en β_2 -adrenerge agonistactiviteit. De metabole profielen in plasma na orale toediening van vilanterol in een onderzoek met radiolabeling bij mensen waren consistent met een hoog 'first-passmetabolisme'. Systemische blootstelling aan de metabolieten is laag.

Eliminatie

Umeclidinium

De plasmaklaring na intraveneuze toediening was 151 liter/uur. Na intraveneuze toediening werd in de daarop volgende 192 uur ongeveer 58% van de toegediende radioactief gelabelde dosis (of 73% van de teruggevonden radioactiviteit) uitgescheiden in de feces. In 168 uur na toediening werd

22% van de toegediende radioactief gelabelde dosis (27% van de teruggevonden radioactiviteit) geëlimineerd via de urine. De uitscheiding van geneesmiddelgerelateerd materiaal in de feces na intraveneuze toediening wees op afscheiding in de gal. Na orale toediening aan gezonde mannelijke vrijwilligers werd de totale radioactiviteit primair uitgescheiden in feces (92% van de toegediende radioactief gelabelde dosis of 99% van de teruggevonden radioactiviteit) in de 168 uur na toediening. Minder dan 1% van de oraal toegediende dosis (1% van de teruggevonden radioactiviteit) werd uitgescheiden in de urine, wijzend op een verwaarloosbare absorptie na orale toediening. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van umeclidinium na toediening via inhalatie gedurende 10 dagen was gemiddeld 19 uur bij gezonde vrijwilligers, waarbij 3% tot 4% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine bij 'steady state'.

Vilanterol

De plasmaklaring van vilanterol na intraveneuze toediening was 108 liter/uur. Na orale toediening van radioactief gelabeld vilanterol toonde massabalansonderzoek 70% van de radioactieve labels in urine en 30% in feces. De primaire eliminatie van vilanterol was via metabolisering, gevolgd door uitscheiding van metabolieten in urine en feces. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van vilanterol na toediening via inhalatie gedurende 10 dagen was gemiddeld 11 uur.

Karakteristieken bij specifieke groepen gezonde vrijwilligers of patiënten

Ouderen

Analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat de farmacokinetiek van umeclidinium en vilanterol vergelijkbaar is tussen COPD-patiënten ouder dan 65 jaar en jonger dan 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er is geen bewijs voor een verhoogde systemische blootstelling aan umeclidinium of vilanterol (C_{max} en AUC) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, na toediening van umeclidinium/vilanterol met umeclidinium in tweemaal de aanbevolen dosis en vilanterol in de aanbevolen dosis. Tevens was de eiwitbinding bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met gezonde vrijwilligers niet veranderd.

Leverfunctiestoornis

Er is geen bewijs voor een verhoogde systemische blootstelling aan umeclidinium of vilanterol (C_{max} en AUC) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B), na toediening van umeclidinium/vilanterol met umeclidinium in tweemaal de aanbevolen dosis en vilanterol in de aanbevolen dosis. Tevens was de eiwitbinding bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis en gezonde vrijwilligers niet veranderd. Umeclidinium/vilanterol is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Andere speciale populaties

Analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat er geen dosisaanpassing nodig is voor umeclidinium of vilanterol op basis van het effect van leeftijd, ras, geslacht, gebruik van inhalatiecorticosteroiden of gewicht. Een onderzoek bij slechte CYP2D6-metaboliseerders liet geen bewijs zien van een klinisch significant effect van genetisch polymorfisme van CYP2D6 op de systemische blootstelling aan umeclidinium.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De bevindingen in niet-klinische onderzoeken met umeclidinium en vilanterol, zowel alleen toegediend als in combinatie, kwamen overeen met die welke geassocieerd zijn met de primaire farmacologie van muscarinereceptorantagonisten of bèta₂-adrenerge agonisten en/of lokale irritatie. Het volgende weerspiegelt onderzoeken die zijn uitgevoerd op de afzonderlijke bestanddelen.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Umeclidinium was niet genotoxisch in een standaardreeks van onderzoeken en was niet carcinogeen tijdens levenslange inhalatieonderzoeken bij muizen of ratten bij blootstellingsniveaus die respectievelijk ≥ 26 of ≥ 22 keer hoger zijn dan de klinische blootstelling aan umeclidinium 55 microgram bij mensen, gebaseerd op de AUC.

In genetische toxiciteitsonderzoeken waren vilanterol (als alfa-fenylcinnamaat) en trifenylazijnzuur niet genotoxisch, wat erop wijst dat vilanterol (als trifenataat) geen genotoxisch gevaar vormt voor mensen. In overeenstemming met bevindingen voor andere bèta₂-adrenerge agonisten veroorzaakte vilanteroltrifenataat tijdens levenslange inhalatieonderzoeken proliferatieve effecten op het vrouwelijke voortplantingsstelsel van ratten en muizen en de hypofyse van ratten. Er was geen toename van de incidentie van tumoren bij ratten of muizen bij blootstellingsniveaus die respectievelijk 0,5 of 13 keer groter waren dan de klinische blootstelling aan vilanterol 22 microgram bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Reproductietoxiciteit

Umeclidinium was niet teratogeen bij ratten of konijnen. In een pre- en postnataal onderzoek bij rattenmoeders leidde subcutane toediening van umeclidinium in een dosis van 180 microgram/kg/dag (ongeveer 80 keer de klinische blootstelling van mensen aan 55 microgram umeclidinium, gebaseerd op de AUC) tot een lagere maternale gewichtstoename en voedselinname en tot enigszins verminderde lichaamsgewichten van pups voor het spenen.

Vilanterol was niet teratogeen bij ratten. Tijdens inhalatieonderzoeken met konijnen veroorzaakte vilanterol bij een klinische blootstelling die 6 keer hoger was dan die bij mensen (gebaseerd op de AUC), effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten die zijn waargenomen bij andere bèta₂-adrenerge agonisten (gespleten verhemelte, opening van de oogleden, sternebrale fusie en kromming/malrotatie van de ledematen). Bij subcutane toediening van 22 microgram vilanterol (dit is een blootstelling die 36 keer hoger is dan de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) werden geen effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na openen van het bakje: 6 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Als de inhalator in de koelkast wordt bewaard, laat hem dan gedurende ten minste één uur vóór gebruik weer op kamertemperatuur komen.

Bewaar de inhalator in het afgesloten bakje ter bescherming tegen vocht en haal hem er pas uit direct voor het eerste gebruik.

Schrijf de datum waarop de inhalator moet worden weggegooid op het etiket van de inhalator in de daarvoor bestemde ruimte. De datum moet direct worden genoteerd zodra de inhalator uit het bakje wordt gehaald.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De ELLIPTA-inhalator bestaat uit een lichtgrijze behuizing, een rode beschermkap van het mondstuk en een dosisteller, verpakt in een bakje van laminaatfolie dat een zakje silicagel droogmiddel bevat. Het bakje is afgesloten met een verwijderbare afdekfolie.

De inhalator is een apparaat dat is samengesteld uit meerdere onderdelen, die gemaakt zijn van polypropyleen, hogedichtheidpolyethyleen, polyoxymethyleen, polybutyleentereftalaat, acrylonitril-butadien-styreen, polycarbonaat en roestvrij staal.

De inhalator bevat twee blisterverpakkingen van aluminiumlaminaatfolie met 7 of 30 doses.

Verpakkingsgrootten: inhalators met 7 of 30 doses.
Multiverpakking met 3 inhalators met elk 30 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2014
Datum van laatste verlenging: 15 januari 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 09-2019 (VERSIE 13)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

[*] Een statistische step-down-testprocedure werd gebruikt tijdens dit onderzoek en in de hiërarchie van de step-down-testprocedure kwam deze vergelijking na een vergelijking die geen statistische significantie bereikte. De uitkomsten van deze vergelijking mogen daarom niet als statistische significant worden geïnterpreteerd.

[*] Een statistische step-down-testprocedure werd gebruikt tijdens dit onderzoek en in de hiërarchie van de step-down-testprocedure kwam deze vergelijking na een vergelijking die geen statistische significantie bereikte. De uitkomsten van deze vergelijking mogen daarom niet als statistische significant worden geïnterpreteerd.

[*] Een statistische step-down-testprocedure werd gebruikt tijdens dit onderzoek en in de hiërarchie van de step-down-testprocedure kwam deze vergelijking na een vergelijking die geen statistische significantie bereikte. De uitkomsten van deze vergelijking mogen daarom niet als statistische significant worden geïnterpreteerd.