SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incruse Ellipta 55 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect
Iedere afgegeven dosis bevat ongeveer 12,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld (inhalatiepoeder)

Wit poeder in een grijze inhalator (Ellipta) met een lichtgroene beschermkap van het mondstuk en een dosisteller.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Incruse 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

De aanbevolen dosering is één inhalatie eenmaal daags.

Het moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend om bronchusverwijding in stand te houden. De maximale dosering is één inhalatie eenmaal daags. Indien een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden geïnhaleerd.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Umeclidinium is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

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

Paradoxaal bronchospasme

Toediening van umeclidinium kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken wat levensbedreigend kan zijn. Als paradoxaal bronchospasme optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Verslechtering van de ziekte

Umeclidinium is bedoeld voor de onderhoudsbehandeling van COPD. Het mag niet worden gebruikt voor de verlichting van acute symptomen, d.w.z. als noodmedicatie voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme. Acute symptomen dienen behandeld te worden met een geïnhaleerde kortwerkende bronchusverwijder. 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 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 waaronder umeclidinium (zie rubriek 4.8). Patiënten met een klinisch relevante en niet onder controle zijnde cardiovasculaire aandoening werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van umeclidinium door patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder hartaritmieën.

Antimuscarine activiteit

Als gevolg van de antimuscarine activiteit van dit geneesmiddel is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van umeclidinium bij patiënten met urineretentie of nauwekamerhoekglaucoom.

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

Klinisch significante interacties gemedieerd door umeclidinium in de klinische dosering, worden onwaarschijnlijk geacht vanwege de lage plasmaconcentraties die worden bereikt na geïnhaleerde dosering.

Andere antimuscarinegeneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van umeclidinium en andere langwerkende muscarine antagonisten of geneesmiddelen die deze werkzame stof bevatten is niet onderzocht en wordt niet aangeraden omdat het de bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarine antagonisten kan versterken.

Metabole en transportergebaseerde interacties

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 dosis die 4 keer hoger was dan de therapeutische dosis. Een 8-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 interactie verwacht wanneer umeclidinium gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6-remmers of wanneer het wordt toegediend aan personen met een genetisch deficiënte CYP2D6-activiteit (slechte metaboliseerders).

Umeclidinium is een substraat van de P-glycoproteïnetransporter (P-gp). Het effect van de matig sterke P-gp-remmer verapamil (240 mg eenmaal daags) op de 'steady state' farmacokinetiek van umeclidinium werd beoordeeld bij gezonde vrijwilligers. Er werd geen effect van verapamil gezien op de C_{max} van umeclidinium. De AUC van umeclidinium werd ongeveer met een factor 1,4 verhoogd. Gebaseerd op de omvang van deze veranderingen wordt er geen klinisch relevante interactie verwacht wanneer umeclidinium gelijktijdig wordt toegediend met P-gp-remmers.

Andere geneesmiddelen voor COPD

Hoewel er geen formeel *in-vivo*-interactieonderzoek werd uitgevoerd, werd geïnhaleerd umeclidinium gelijktijdig gebruikt met andere COPD-geneesmiddelen, waaronder kort- en langwerkende sympathicomimetische bronchusverwijders en inhalatiecorticosteroïden, zonder klinische aanwijzingen van interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig tot geen gegevens over het gebruik van umeclidinium bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Umeclidinium 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 in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Incruse Ellipta 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 op de menselijke vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op effecten van umeclidinium op de vruchtbaarheid.

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

Umeclidinium 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 bijwerkingen zijn nasofaryngitis (6%) en bovenste luchtweginfectie (5%).

Samenvattende lijst van bijwerkingen
Het veiligheidsprofiel van umeclidinium is bepaald bij COPD-patiënten die maximaal één jaar doseringen van 55 microgram of meer kregen. Binnen deze groep kregen patiënten de aanbevolen dosering van eenmaal daags 55 microgram.

De bijwerkingenfrequenties zoals vermeld in onderstaande tabel bevatten ruwe incidentiepercentages die zijn waargenomen tijdens werkzaamheidsonderzoeken, een langdurig veiligheidsonderzoek (waarbij patiënten met umeclidinium werden behandeld), onderzoeken na het op de markt brengen en spontane meldingen.

De frequentiecategorie van elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 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	Nasofaryngitis Bovenste luchtweginfectie Urineweginfectie Sinusitis Faryngitis	Vaak Vaak Vaak Vaak Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder: rash, urticaria en pruritus Anafylaxie	Soms Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Dysgeusie Duizeligheid	Vaak Soms Niet bekend
Oogaandoeningen	Oogpijn Glaucoom Wazig zien Intraoculaire druk verhoogd	Zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie Atriale fibrillatie Idioventriculair ritme Supraventriculaire tachycardie Supraventriculaire extrasystolen	Vaak Soms Soms Soms Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten Orofaryngeale pijn Dysfonie	Vaak Vaak Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie Droge mond	Vaak Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie Dysurie	Niet bekend Niet bekend

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Een overdosis umeclidinium veroorzaakt waarschijnlijk klachten en symptomen consistent met de bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarine antagonisten (bijv. droge mond, gezichtsaccommodatiestoornissen en tachycardie).

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve longziekten, anticholinergica, ATC-code: R03BB07

Werkingsmechanisme

Umeclidinium is een langwerkende muscarinereceptorantagonist (ook wel een anticholinergicum genoemd). Het is een chinuclidinederivaat dat als muscarinereceptorantagonist een werking heeft op meerdere cholinerge muscarinereceptorsubtypen. Umeclidinium oefent de bronchusverwijdende werking uit door competitief de binding van acetylcholine aan cholinerge muscarinereceptoren op het gladde spierweefsel in de luchtwegen te remmen. Het vertoont een 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.

Farmacodynamische effecten

In een fase III-onderzoek met een duur van 6 maanden (DB2113373) liet umeclidinium in vergelijking met placebo na eenmaal daagse toediening een klinisch relevante verbetering in longfunctie gedurende 24 uur zien (zoals gemeten door geforceerd expiratoir eensecondevolume [FEV_1]). Deze verbetering werd 30 minuten na toediening van de eerste dosis waargenomen (een verbetering ten opzichte van placebo met 102 ml, p<0,001[*]). Ten opzichte van placebo bedroeg de gemiddelde piekverbetering in FEV_1 in de eerste 6 uur na toediening 130 ml (p<0,001*) in week 24. Er was geen bewijs voor tachyfylaxie als effect van umeclidinium in de loop van de tijd.

Cardiale elektrofysiologie
Het effect van 500 microgram umeclidinium (voorverdeeld) op het QT-interval werd beoordeeld in een met placebo en moxifloxacine gecontroleerd QT-onderzoek bij 103 gezonde vrijwilligers. Na herhaalde doseringen met 500 microgram umeclidinium eenmaal daags toegediend gedurende 10 dagen werden geen klinisch relevant effect op de QT-intervalprolongatie (gecorrigeerd volgens de Fridericia-methode) of effecten op de hartslag waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van umeclidinium eenmaal daags toegediend, werd beoordeeld bij 904 volwassen patiënten met een klinische diagnose COPD, die umeclidinium of placebo ontvingen tijdens twee belangrijke klinische fase III-onderzoeken; een onderzoek van 12 weken (AC4115408) en een onderzoek van 24 weken (DB2113373).

Belangrijke werkzaamheidsonderzoeken:

Effecten op de longfunctie
In zowel het belangrijke 12 weken durende onderzoek als in het belangrijke 24 weken durende onderzoek liet umeclidinium in vergelijking met placebo statistisch significante en klinisch relevante verbeteringen van de longfunctie zien (zoals gedefinieerd door verandering in dal-FEV_1 op respectievelijk week 12 en week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde; dit was in elk onderzoek het primaire werkzaamheidseindpunt) (zie *tabel 1*). In beide onderzoeken was het bronchusverwijdende effect van umeclidinium in vergelijking met placebo duidelijk aanwezig na de eerste behandeldag en dit effect hield aan tijdens de 12 en 24 weken durende behandelperioden.

Het bronchusverwijdende effect verminderde niet in de loop van de tijd.

Tabel 1: Dal-FEV_1 (ml) in week 12 en week 24 (primair eindpunt)

Behandeling met umeclidinium 55 mcg	**12 weken durend onderzoek Behandelverschil[1] 95% betrouwbaarheidsinterval p-waarde**	**24 weken durend onderzoek Behandelverschil[1] 95% betrouwbaarheidsinterval p-waarde**
Versus Placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

mcg = microgram
[1.] kleinste-kwadratengemiddelde (95% betrouwbaarheidsinterval)

In het belangrijke 12 weken durende onderzoek liet umeclidinium in vergelijking met placebo een statistisch significant grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde zien in gewogen gemiddelde FEV_1 gedurende 0-6 uur na doseren in week 12 (166 ml, p<0,001). In het belangrijke 24 weken durende onderzoek liet umeclidinium in vergelijking met placebo een grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde zien in gewogen gemiddelde FEV_1 gedurende 0-6 uur na doseren in week 24 (150 ml, p<0,001[*]).

Symptomatische resultaten

Kortademigheid:
In het 12 weken durende onderzoek waarbij umeclidinium werd vergeleken met placebo, werd geen statistisch significante verbetering voor de TDI-focusscore in week 12 aangetoond (1,0 eenheid; p=0,05). In het 24 weken durende onderzoek liet umeclidinium in vergelijking met placebo een statistisch significante verbetering voor de TDI-focusscore zien in week 24 (1,0 eenheid; p<0,001).

Het percentage patiënten met ten minste een minimaal klinisch belangrijk verschil (*minimum clinically important difference*, MCID) van 1 eenheid TDI-focusscore in week 12 was hoger voor umeclidinium (38%) in vergelijking met placebo (15%) in het 12 weken durende onderzoek. Op een vergelijkbare manier behaalde in het 24 weken durende onderzoek een groter aantal patiënten op umeclidinium in vergelijking met placebo een ≥1 eenheid TDI-focusscore in week 24 (respectievelijk 53% en 41%).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:
In het 12 weken durende onderzoek heeft umeclidinium in vergelijking met placebo ook een statistisch significante 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 12 (-7,90 eenheden, p<0,001). In het 24 weken durende onderzoek werd voor umeclidinium in vergelijking met placebo een grotere verbetering in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de SGRQ-totaalscore aangetoond in week 24 (-4,69 eenheden, p<0,001[*]).

In het 12 weken durende onderzoek was het aantal patiënten dat in week 12 reageerde met ten minste de MCID in de SGRQ-score (gedefinieerd als een vermindering met 4 eenheden ten opzichte van de uitgangswaarde) hoger voor umeclidinium 55 microgram (44%) in vergelijking met placebo (26%). Op een vergelijkbare manier behaalde in het 24 weken durende onderzoek een groter aantal patiënten in week 24 ten minste de MCID voor umeclidinium (44%) dan voor placebo (34%).

COPD-exacerbaties
In het 24 weken durende placebo-gecontroleerde onderzoek bij patiënten met symptomatische COPD verminderde umeclidinium, in vergelijking met placebo, het risico op een matige/ernstige COPD-exacerbatie met 40% (analyse van tijd tot eerste exacerbatie; hazard ratio 0,6; 95% BI: 0,4, 1,0, p=0,035[*]). De waarschijnlijkheid dat patiënten die umeclidinium in week 24 kregen, een exacerbatie hadden doorgemaakt, was 8,9%, vergeleken met 13,7% voor placebo. Deze onderzoeken waren niet speciaal ontworpen om het effect van de behandeling op COPD-exacerbaties te evalueren en patiënten werden uit het onderzoek teruggetrokken indien een exacerbatie optrad.

Gebruik van noodmedicatie
In het 12 weken durende onderzoek verminderde umeclidinium in vergelijking met placebo statistisch significant het gebruik van salbutamol als noodmedicatie (gemiddeld een vermindering van 0,7 pufjes per dag gedurende week 1-12, p=0,025). Daarnaast toonde het geneesmiddel in vergelijking met placebo een hoger percentage dagen waarop geen noodmedicatie nodig was (respectievelijk gemiddeld 46,3% en 35,2%; er werd geen formele statistische analyse uitgevoerd op dit eindpunt). In het 24 weken durende onderzoek naar de behandeling met umeclidinium was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (SD) in het aantal pufjes salbutamol als noodmedicatie gedurende de behandelingsperiode van 24 weken -1,4 (0,20) voor placebo en -1,7 (0,16) voor umeclidinium (verschil = -0,3; 95% BI: -0,8, 0,2; p=0,276). Patiënten die met umeclidinium behandeld werden, hadden in vergelijking met placebo een hoger percentage dagen waarop geen noodmedicatie nodig was (respectievelijk gemiddeld 31,1% en 21,7%). Er werd geen formele statistische analyse uitgevoerd op dit eindpunt.

Onderbouwing uit werkzaamheidsonderzoeken
In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van 52 weken (CTT116855, IMPACT), met 10.355 volwassen patiënten met symptomatische COPD en een voorgeschiedenis van 1 of meer matige of ernstige exacerbaties in de voorgaande 12 maanden, werd de behandeling met fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 microgram) eenmaal daags als een enkele inhalator vergeleken met fluticasonfuroaat/vilanterol (FF/VI 92/22 microgram) eenmaal daags 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/UMC/VI vergeleken met FF/VI. De gemiddelde jaarlijkse exacerbatiesnelheid was respectievelijk 0,91 en 1,07 voor FF/UMEC/VI en FF/VI (snelheidsratio: 0,85; 95% BI: 0,80, 0,90; p<0,001).
In week 52 werd een statistisch significante verbetering gezien in de 'least square' (LS) gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van de dal-FEV_1 voor FF/UMEC/VI in vergelijking met FF/VI (gemiddelde verandering: +94 ml vs. -3 ml; behandelverschil: 97 ml; 95% BI: 85, 109; p<0,001).

In twee 12 weken durende, placebogecontroleerde onderzoeken (200109 en 200110) resulteerde de toevoeging van umeclidinium aan fluticasonfuroaat/vilanterol (FF/VI) (92/22 microgram) eenmaal daags gegeven aan volwassen patiënten met een klinische diagnose COPD in statistisch significante en klinisch belangrijke verbeteringen in het primaire eindpunt van de dal-FEV_1 op dag 85 in vergelijking met placebo plus FF/VI (124 ml 95% BI: 93, 154; p<0,001 en 122 ml 95% BI: 91, 152; p<0,001).

Verbeteringen in de longfunctie werden gesteund door reducties in het gebruik van salbutamol gedurende weken 1-12 (-0,4 pufjes per dag (95% BI: -0,7, -0,2; p<0,001) en -0,3 pufjes per dag (95% BI: -0,5, -0,1; p=0,003)) vergeleken met placebo plus FF/VI, maar verbeteringen in de SGRQ in week 12 waren niet statistisch significant (200109) of klinisch relevant (200109 en 200110). De korte duur van deze twee onderzoeken en het beperkte aantal exacerbaties sluiten iedere conclusie uit met betrekking tot additionele effecten van umeclidinium op het aantal COPD exacerbaties.

Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld door de toevoeging van umeclidinium aan FF/VI in deze onderzoeken.

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 Incruse Ellipta in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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.

Eliminatie

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

Speciale populaties

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

Nierfunctiestoornis
Er is geen bewijs voor een verhoogde systemische blootstelling aan umeclidinium (C_{max} en AUC) bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min). Tevens was de eiwitbinding bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met gezonde vrijwilligers niet veranderd.

Leverfunctiestoornis
Er is geen bewijs voor een verhoogde systemische blootstelling aan umeclidinium (C_{max} en AUC) bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Tevens was de eiwitbinding bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde vrijwilligers niet veranderd. Umeclidinium is niet beoordeeld bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Andere speciale populaties
Analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat er geen dosisaanpassing nodig is voor umeclidinium op basis van het effect van leeftijd, ras, geslacht, gebruik van inhalatiecorticosteroïden 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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. De bevindingen in niet-klinische onderzoeken met umeclidinium kwamen overeen met die welke typisch geassocieerd zijn met de primaire farmacologie van muscarinereceptorantagonisten en/of lokale irritatie.

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 umeclidinium 55 microgram, gebaseerd op de AUC) tot een lagere maternale gewichtstoename en voedselinname en tot een enigszins verminderd lichaamsgewicht van pups voor het spenen.

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 grijze behuizing, een lichtgroene 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-butadieen-styreen, polycarbonaat en roestvrij staal.

De inhalator bevat één blister van aluminiumlaminaatfolie met 7 of 30 doses (voorraad voor 7 of 30 dagen).

Verpakkingsgrootten: 1 inhalator met 7 of 30 doses.
Multiverpakkingen met 90 (3 inhalators van 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/1/14/922/001
EU/1/14/922/002
EU/1/14/922/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2014
Datum van laatste verlenging: 11 januari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

14 december 2023

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 statistisch 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 statistisch 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 statistisch significant worden geïnterpreteerd.