

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trelegy Ellipta 92 microgram/55 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere enkelvoudige inhalatie levert een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 92 microgram fluticasonfuroaat (fluticasone furoate), 65 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 55 microgram umeclidinium en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 100 microgram fluticasonfuroaat, 74,2 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 62,5 microgram umeclidinium en 25 microgram vilanterol (als trifenataat).

Hulpstof met bekend effect

Iedere afgegeven dosis bevat ongeveer 25 mg lactose 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 beige beschermkap van het mondstuk en een dosisteller.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trelegy Ellipta is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta₂-agonist of een combinatie van een langwerkende bèta₂-agonist en een langwerkende muscarine-antagonist (voor effecten op de symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen en maximale dosering is één inhalatie eenmaal daags, elke dag op hetzelfde tijdstip.

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 van 65 jaar of ouder (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, matige of ernstige leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Trelegy Ellipta bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Uitsluitend bestemd voor inhalatie.

Instructies voor gebruik:

De volgende instructies voor de inhalator met 30 doses (voorraad voor 30 dagen) gelden ook voor de inhalator met 14 doses (voorraad voor 14 dagen).

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.

Schuif de beschermkap volledig naar beneden 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 de '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 en spoel de mond

Schuif de beschermkap zo ver mogelijk omhoog om het mondstuk te bedekken.

Spoel de mond met water nadat de inhalator werd gebruikt en slik het niet in.

Hierdoor is het minder waarschijnlijk dat de patiënt een pijnlijke mond of keel als bijwerking krijgt.

Voor verdere instructies over het hanteren van het apparaat, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

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

Niet voor acuut gebruik

Er zijn geen klinische gegevens die het gebruik van Trelegy Ellipta ondersteunen voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme, of voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie (d.w.z. als rescue-medicatie).

Verslechtering van de ziekte

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen kan duiden op verslechtering van de ziektecontrole. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met Trelegy Ellipta dienen de patiënt en het COPD-behandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld.

Patiënten moeten niet stoppen met de behandeling met Trelegy Ellipta zonder toezicht door een arts, omdat symptomen kunnen terugkomen na staken van de behandeling.

Paradoxaal bronchospasme

Toediening van fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken met een directe toename van piepende ademhaling en kortademigheid na toediening. Dit kan levensbedreigend zijn. Als een paradoxaal bronchospasme optreedt, moet de behandeling direct worden gestaakt. De patiënt moet worden beoordeeld en er moet, indien nodig, een andere behandeling worden gestart.

Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten zoals hartritmestoornissen, bijv. atriumfibrillatie en tachycardie, kunnen worden waargenomen na toediening van muscarinereceptorantagonisten en sympathicomimetica, waaronder respectievelijk umeclidinium en vilanterol (zie rubriek 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Trelegy Ellipta bij patiënten met een instabiele of levensbedreigende hart- en vaataandoening.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis die Trelegy Ellipta krijgen moeten gecontroleerd worden op systemische corticosteroïdegerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 5.2).

Systemische effecten van corticosteroïden

Systemische effecten kunnen optreden bij alle geïnhaleerde corticosteroïden, met name bij hoge doses die voor langere perioden worden voorgeschreven. De kans op het optreden van deze effecten is veel kleiner dan bij orale corticosteroïden.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze choriooretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Gelijktijdig aanwezige aandoeningen

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

Trelegy Ellipta moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met longtuberculose of bij patiënten met chronische of onbehandelde infecties.

Anticholinergische werking

Trelegy Ellipta moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom. Patiënten moeten informatie krijgen over de klachten en symptomen van acuut nauwekamerhoekglaucoom en moeten geïnformeerd worden dat ze moeten stoppen met het gebruik van Trelegy Ellipta en onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zich dergelijke klachten of symptomen ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Trelegy Ellipta bij patiënten met urineretentie of risicofactoren voor urineretentie, bijv. benigne prostaathypertrofie. Gevallen van acute urineretentie zijn waargenomen in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8).

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klassenverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage *body mass index* (BMI) en ernstig COPD.

Hypokaliëmie

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

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

Hyperglykemie

Bèta₂-adrenerge agonisten kunnen bij sommige patiënten voorbijgaande hyperglykemie veroorzaken. Tijdens klinische onderzoeken met fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol werden geen klinisch relevante effecten op de plasmaglucosespiegel waargenomen bij de aanbevolen therapeutische dosering. Er is melding gemaakt van verhoogde bloedglucosewaarden bij diabetespatiënten die werden behandeld met fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol en hiermee moet rekening worden gehouden wanneer het middel wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus (zie rubriek 4.8). Bij diabetische patiënten moet in het begin van de behandeling met Trelegy Ellipta de plasmaglucosespiegel nauwlettend worden gemonitord.

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 geneesmiddelinteracties die gemedieerd worden door fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol in klinische doses worden onwaarschijnlijk geacht vanwege de lage plasmaconcentraties die worden bereikt na toediening via inhalatie.

Interactie met bètablokkers

Bèta₂-adrenerge receptorantagonisten kunnen het effect van bèta₂-adrenerge agonisten, zoals vilanterol, verzwakken of tegenwerken. Cardioselectieve bètablokkers moeten worden overwogen als bètablokkers noodzakelijk zijn, maar voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers.

Interactie met CYP3A4-remmer

Fluticasonfuroaat en vilanterol worden snel geklaard door een uitgebreid 'first pass'-metabolisme gemedieerd door het leverenzym CYP3A4.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir, producten die cobicistat bevatten), omdat de mogelijkheid van toegenomen systemische blootstelling aan zowel fluticasonfuroaat als vilanterol bestaat, wat zou kunnen leiden tot een hogere kans op bijwerkingen. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische bijwerkingen van corticosteroiden. Een onderzoek met herhaalde doses werd uitgevoerd bij gezonde personen met de combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol (184/22 microgram) en ketoconazol (400 milligram, een sterke CYP3A4-remmer). Gelijktijdige toediening verhoogde de gemiddelde AUC₍₀₋₂₄₎ en C_{max} van fluticasonfuroaat met respectievelijk 36% en 33%. De verhoging van de blootstelling aan fluticasonfuroaat ging gepaard met een afname van 27% van de gewogen gemiddelde serumcortisolwaarden (0-24 uur). Gelijktijdige toediening verhoogde de gemiddelde AUC_(0-t) en C_{max} van vilanterol met respectievelijk 65% en 22%. De toegenomen blootstelling aan vilanterol ging niet gepaard met een toename van bèta₂-agonistgerelateerde systemische effecten op hartslag of bloedkalium.

Interactie met CYP2D6-remmers/polymorfisme van CYP2D6

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 waargenomen op de AUC of C_{max} van umeclidinium bij een dosis die 8 maal hoger was dan de therapeutische dosis. Een circa 1,3 maal hogere AUC van umeclidinium werd waargenomen met een 16 maal hogere dosis zonder effect op de C_{max} van umeclidinium. Gebaseerd op de omvang van deze veranderingen wordt er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6-remmers of wanneer het wordt toegediend aan patiënten met een genetisch deficiënte CYP2D6-activiteit (slechte metaboliseerders).

Interactie met P-glycoproteïneremmers

Fluticasonfuroaat, umeclidinium en vilanterol zijn substraten van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Het effect van de matig sterke 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 waargenomen op de C_{max} van umeclidinium of vilanterol. Een circa 1,4 maal hogere AUC van umeclidinium werd waargenomen zonder effect op de AUC van vilanterol. Op basis van de omvang van deze veranderingen wordt er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol gelijktijdig wordt toegediend met P-gp-remmers. Klinische farmacologische onderzoeken met een specifieke P-gp-remmer en fluticasonfuroaat zijn niet uitgevoerd.

Andere langwerkende antimuscarinegeneesmiddelen en langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten

De gelijktijdige toediening van Trelegy Ellipta en andere langwerkende muscarine-antagonisten of langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen omdat het de bijwerkingen kan versterken (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Hypokaliëmie

Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van bèta₂-adrenerge agonisten versterken, en daarom is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

De toediening van Trelegy Ellipta aan zwangere vrouwen moet alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fluticasonfuroaat, umeclidinium, vilanterol of hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Andere corticosteroïden, muscarine-antagonisten en 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 Trelegy Ellipta moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, 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 fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol op de menselijke vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen effect van fluticasonfuroaat, umeclidinium of vilanterol op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Fluticasonfuroaat/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 bijwerkingen zijn nasofaryngitis (7%), hoofdpijn (5%) en bovensteluchtweginfectie (2%).

Tabel met bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van Trelegy Ellipta is gebaseerd op drie klinische fase III-onderzoeken en spontane meldingen.

Indien de bijwerkingenfrequenties tussen de onderzoeken verschilden, wordt hierna de hogere frequentie vermeld.

De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA per systeem/orgaanklasse.

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	Pneumonie Bovensteluchtweginfectie Bronchitis Faryngitis Rinitis Sinusitis Griep Nasofaryngitis Candidiasis van mond en keel Urinerweginfectie	Vaak
	Virale luchtweginfectie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, angio-oedeem, urticaria en rash	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Zelden
Psychische stoornissen	Angst	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Dysgeusie	Soms
	Tremor	Zelden
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig (zie rubriek 4.4) Glaucoom Oogpijn	Soms
	Intraoculaire druk verhoogd	Zelden
Hartaandoeningen	Supraventriculaire tachyritmie Tachycardie Atriumfibrillatie	Soms
	Hartkloppingen	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten Orofaryngeale pijn	Vaak
	Dysfonie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie	Vaak
	Droge mond	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie Rugpijn	Vaak
	Botbreuken	Soms
	Spierspasmen	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie Dysurie	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pneumonie

Op een totaal van 1.810 patiënten met gevorderde COPD (gemiddelde FEV₁ na bronchusverwijding was 45% van voorspeld, standaarddeviatie (SD) 13%), van wie 65% een matige/ernstige COPD-exacerbatie had in het jaar voorafgaand aan inclusie in het onderzoek (onderzoek CTT116853), werd tot 24 weken een hogere incidentie van pneumonie gemeld bij patiënten die Trelegy Ellipta kregen (20 patiënten, 2%) dan bij patiënten die budesonide/formoterol kregen (7 patiënten, < 1%). Pneumonie waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was kwam voor bij 1% van de patiënten die Trelegy Ellipta kregen en bij < 1% van de patiënten die budesonide/formoterol kregen tot 24 weken. Er werd één fatale pneumonie gemeld bij een patiënt die werd behandeld met Trelegy Ellipta. In de subgroep van 430 patiënten die werden behandeld gedurende maximaal 52 weken was de incidentie van gemelde pneumonieën in zowel de groep met Trelegy Ellipta als de groep met budesonide/formoterol gelijk met 2%. De incidentie van

pneumonie met Trelegy Ellipta is vergelijkbaar met de incidentie die is waargenomen in de groep met fluticasonfuroaat/vilanterol (FF/VI) 100/25 van de klinische onderzoeken met FF/VI voor COPD.

In een 52 weken durend onderzoek waaraan in totaal 10.355 patiënten met COPD met een voorgeschiedenis van matige of ernstige exacerbaties in de voorgaande 12 maanden deelnamen (gemiddelde FEV₁ na bronchusverwijding was 46% van voorspeld, SD 15%) (onderzoek CTT116855) was de incidentie van pneumonie 8% (317 patiënten) bij Trelegy Ellipta (n = 4.151), 7% (292 personen) bij fluticasonfuroaat/vilanterol (n = 4.134) en 5% (97 personen) bij umeclidinium/vilanterol (n = 2.070). Fatale pneumonie trad op bij 12 van de 4.151 patiënten (3,5 per 1.000 patiëntjaren) die Trelegy Ellipta kregen, bij 5 van de 4.134 patiënten (1,7 per 1.000 patiëntjaren) die fluticasonfuroaat/vilanterol kregen, en bij 5 van de 2.070 patiënten (2,9 per 1.000 patiëntjaren) die umeclidinium/vilanterol kregen.

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

Symptomen

Een overdosis zal waarschijnlijk klachten, symptomen of bijwerkingen veroorzaken die zijn toe te schrijven aan de farmacologische werking van de afzonderlijke bestanddelen (bijv. Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, afname van de botmineraaldichtheid, droge mond, accommodatiestoornissen van het oog, tachycardie, aritmieën, tremor, hoofdpijn, hartkloppingen, misselijkheid, hyperglykemie en hypokaliëmie).

Behandeling

Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosering van Trelegy Ellipta. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunend behandeld worden, met de juiste controle, indien nodig.

Een cardioselectieve bètablokkade moet alleen overwogen worden voor ernstige overdosiseffecten van vilanterol die klinisch zorgwekkend zijn en niet reageren op ondersteunende maatregelen. Cardioselectieve bèta-blokkerende geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van bronchospasme.

De verdere behandeling moet plaatsvinden zoals klinisch aangewezen of zoals aangeraden door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, indien van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenergica in combinatie met anticholinergica inclusief triple combinaties met corticosteroïden, ATC-code: R03AL08.

Werkingsmechanisme

Fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol is een combinatie van een geïnhaleerde synthetische corticosteroïde, een langwerkende muscarinereceptorantagonist en een langwerkende bèta₂-adrenerge agonist (ICS/LAMA/LABA). Na orale inhalatie werken umeclidinium en vilanterol lokaal op de luchtwegen en leiden ze door afzonderlijke mechanismen tot bronchusverwijding. Fluticasonfuroaat vermindert de ontsteking.

Fluticasonfuroaat

Fluticasonfuroaat is een corticosteroïde met krachtige ontstekingsremmende werking. Het precieze mechanisme waardoor fluticasonfuroaat een effect heeft op COPD-symptomen is niet bekend. Er is aangetoond dat corticosteroïden op vele manieren inwerken op meerdere celtypen (bijv. eosinofiele cellen, macrofagen, lymfocyten) en mediators (bijv. cytokinen en chemokinen) die een rol spelen bij ontstekingen.

Umeclidinium

Umeclidinium is een langwerkende muscarinereceptorantagonist (ook wel een anticholinergicum genoemd). Umeclidinium oefent de

bronchusverwijdende werking uit door competitieve remming van de binding van acetylcholine aan muscarinereceptoren op het gladde spierweefsel in de luchtwegen. Het vertoont *in vitro* een langzame reversibiliteit bij het humane M3-muscarinereceptorsubtype en *in vivo* een lange werkingsduur bij directe toediening in de longen in preklinische modellen.

Vilanterol

Vilanterol is een selectieve, langwerkende bèta₂-adrenerge receptoragonist (LABA). De farmacologische effecten van bèta₂-adrenerge agonisten, waaronder vilanterol, zijn in ieder geval gedeeltelijk toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylaacyclase, het enzym dat de omzetting van adenosinetrifosfaat (ATP) in cyclisch adenosine-3'-5'-monofosfaat (cyclisch AMP) katalyseert. Verhoogde concentraties van cyclisch AMP leiden tot de relaxatie van bronchiaal glad spierweefsel en remming van de afgifte van mediators van directe overgevoeligheid uit cellen, met name uit mesticellen.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Er zijn geen grondige QT-onderzoeken (tQT-studies) verricht naar het effect van fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol op het QT-interval. Er werden geen klinisch relevante effecten op het QT-interval aangetoond bij klinische dosis fluticasonfuroaat (FF), umeclidinium (UMEC) en vilanterol (VI) in tQT-studies voor FF/VI en UMEC/VI.

Er werden geen klinisch relevante effecten op het QTc-interval waargenomen bij evaluatie van centraal gelezen ECG's van 911 personen met COPD die maximaal 24 weken waren blootgesteld aan fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol, of in de subgroep van 210 personen die maximaal 52 weken waren blootgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Trelegy Ellipta (92/55/22 microgram), toegediend als eenmaaldaagse behandeling, is geëvalueerd bij patiënten met een klinische diagnose COPD in twee onderzoeken met werkzame controle en in één non-inferioriteitsonderzoek. Alle drie deze onderzoeken waren multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken waarbij vereist was dat patiënten symptomatisch moesten zijn met een COPD Assessment Test (CAT) score ≥ 10 en een dagelijkse onderhoudsbehandeling voor hun COPD gebruikten gedurende ten minste drie maanden voordat zij met deelname aan het onderzoek startten.

FULFIL (CTT116853) was een 24-weeken durend onderzoek (n = 1.810), met een verlenging tot maximaal 52 weken in a subset van personen (n = 430) waarin Trelegy Ellipta (92/55/22 microgram) werd vergeleken met budesonide/formoterol 400/12 microgram (BUD/FOR) tweemaal daags toegediend. Bij screening was de gemiddelde FEV₁ na bronchusverwijding 45% van voorspeld en 65% van de patiënten meldde een voorgeschiedenis met een of meer matige/ernstige exacerbaties in het voorgaande jaar.

IMPACT (CTT116855) was een 52-weeken durend onderzoek (n = 10.355) waarin Trelegy Ellipta (92/55/22 microgram) werd vergeleken met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram (FF/VI) en umeclidinium/vilanterol 55/22 microgram (UMEC/VI). Bij screening was de gemiddelde FEV₁ na bronchusverwijding 46% van voorspeld en meer dan 99% van de patiënten meldde een voorgeschiedenis van een of meer matige/ernstige exacerbaties in het voorgaande jaar.

Bij opname in het onderzoek waren de meest algemeen gebruikte COPD-geneesmiddelen, gemeld in het FULFIL- en het IMPACT-onderzoek ICS + LABA + LAMA (respectievelijk 28%, 34%), ICS + LABA (respectievelijk 29%, 26%), LAMA + LABA (respectievelijk 10%, 8%) en LAMA (respectievelijk 9%, 7%). Daarnaast konden deze patiënten ook andere COPD-geneesmiddelen gebruikt hebben (bijv. mucolytica of leukotriënenreceptorantagonisten).

Onderzoek 200812 was een 24-weeken durend, non-inferioriteitsonderzoek (n = 1.055) waarin Trelegy Ellipta (92/55/22 microgram) werd vergeleken met FF/VI (92/22 microgram) + UMEC (55 microgram), eenmaal daags als een multi-inhalatorbehandeling gelijktijdig toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van matige of ernstige exacerbaties in de voorgaande 12 maanden.

Longfunctie

In FULFIL, waren de bronchodilatatoire effecten met Trelegy Ellipta duidelijk op de eerste dag van de behandeling en ze bleven gehandhaafd gedurende de behandelperiode van 24 weken (gemiddelde veranderingen van baseline in FEV₁ waren 90-222 ml op dag 1 en 160-339 ml in week 24). Trelegy Ellipta verbeterde significant (p < 0,001) de longfunctie (gedefinieerd als de gemiddelde verandering vanaf baseline in dal-FEV₁ in week 24) (zie Tabel 1) en de verbetering bleef gehandhaafd in de subset van patiënten die de behandeling voortzette tot week 52.

Tabel 1. Longfunctie eindpunt in FULFIL

	Trelegy Ellipta (n = 911)	BUD/FOR (n = 899)	Behandelverschil (95%-BI)
			Vergelijking met BUD/FOR
Dal-FEV ₁ (L) in week 24, LS gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangswaarde (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148, 0,194

FEV₁ = geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; L = liter; LS = kleinste kwadraten; SE = standaardfout; n = aantal in de intent-to-treat populatie; BI = betrouwbaarheidsinterval, ^a Statistisch significant behandelverschil voor FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR ook waargenomen op de andere tijdpunten voor de assessment (weken 2, 4 en 12).

In het IMPACT onderzoek verbeterde Trelegy Ellipta significant (p < 0,001) de longfunctie wanneer het werd vergeleken met FF/VI en UMEC/VI gedurende een periode van 52 weken (zie Tabel 2).

Tabel 2 – Longfunctie eindpunt in IMPACT

	Trelegy Ellipta (n = 4.151)	FF/VI (n = 4.134)	UMEC/VI (n = 2.070)	Behandelverschil 95%-BI	
				Vergelijking Trelegy vs. FF/VI	Vergelijking Trelegy vs. UMEC/VI
Dal-FEV ₁ (L) in week 52, LS gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangswaarde (SE) ^a	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085, 0,109	0,054 0,039, 0,069

FEV₁ = geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; L = liter; LS = kleinste kwadraten; SE = standaardfout; n = aantal in de intent-to-treat populatie; BI = betrouwbaarheidsinterval, ^a Statistisch significant behandelverschil voor FF/UMEC/VI vs. FF/VI en FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI zijn ook waargenomen op de andere tijdpunten voor de assessment (weken 4, 16, 28, en 40).

In onderzoek 200812 was Trelegy Ellipta non-inferieur vergeleken met FF/VI + UMEC, gelijktijdig toegediend in twee inhalatoren, in de verbetering in dal-FEV₁ vanaf de uitgangswaarde in week 24. De vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge was 50 ml.

Exacerbaties

In het IMPACT-onderzoek verminderde Trelegy Ellipta gedurende een periode van 52 weken significant ($p < 0,001$) het jaarlijkse aantal matige/ernstige exacerbaties met 15% (95%-BI: 10, 20) vergeleken met FF/VI (aantal; 0,91 vs. 1,07 gebeurtenissen per patiëntjaar) en met 25% (95%-BI: 19, 30) vergeleken met UMEC/VI (aantal; 0,91 vs. 1,21 gebeurtenissen per patiëntjaar). In FULFIL verminderde Trelegy Ellipta significant ($p = 0,002$) het jaarlijkse aantal matige/ernstige exacerbaties met 35% (95%-BI: 14, 51) vergeleken met BUD/FOR, gebaseerd op data tot 24 weken. In IMPACT verlengde Trelegy Ellipta significant de tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie en verminderde het significant ($p < 0,001$) het risico op een matige/ernstige exacerbatie, gemeten in tijd tot eerste exacerbatie, vergeleken met zowel FF/VI (14,8%; 95%-BI: 9,3, 19,9) als UMEC/VI (16,0%; 95%-BI: 9,4, 22,1). In FULFIL verminderde Trelegy Ellipta significant het risico op een matige/ernstige exacerbatie vergeleken met BUD/FOR gedurende 24 weken (33%; 95%-BI: 12, 48; $p = 0,004$).

In IMPACT verminderde de behandeling met Trelegy Ellipta het jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties (d.w.z. die waarbij ziekenhuisopname nodig was of die resulteerden in overlijden) met 13% vergeleken met FF/VI (95%-BI: -1, 24; $p = 0,064$). De behandeling met Trelegy Ellipta verminderde significant het jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties met 34% vergeleken met UMEC/VI (95%-BI: 22, 44; $p < 0,001$).

Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven

Trelegy Ellipta verbeterde significant ($p < 0,001$) de gezondheidgerelateerde Kwaliteit van Leven (gemeten met de St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] totaalscore) in zowel FULFIL (week 24) in vergelijking met BUD/FOR (-2,2 eenheden; 95%-BI: -3,5, -1,0) en IMPACT (week 52) in vergelijking met FF/VI (-1,8 eenheden; 95%-BI: -2,4, -1,1) en UMEC/VI (-1,8 eenheden; 95%-BI: -2,6, -1,0).

Een hoger percentage patiënten dat Trelegy Ellipta gebruikte, reageerde met een klinisch relevante verbetering in SGRQ-totaalscore in FULFIL in week 24 vergeleken met BUD/FOR (respectievelijk 50% en 41%), odds ratio's van respons vs. non-respons (OR) (1,41; 95%-BI: 1,16, 1,70) en in IMPACT in week 52 vergeleken met FF/VI en UMEC/VI (respectievelijk 42%, 34% en 34%), OR vs. FF/VI (1,41; 95%-BI: 1,29, 1,55) en OR vs. UMEC/VI (1,41; 95%-BI: 1,26, 1,57); alle behandelingsvergelijkingen waren statistisch significant ($p < 0,001$). In FULFIL was het percentage patiënten dat CAT-responder was (gedefinieerd als 2 eenheden onder de uitgangswaarde of lager) in week 24, significant hoger ($p < 0,001$) voor patiënten behandeld met Trelegy Ellipta vergeleken met BUD/FOR (53% vs. 45%; OR 1,44; 95%-BI: 1,19, 1,75). In IMPACT was het percentage patiënten dat CAT-responder was in week 52 significant hoger ($p < 0,001$) voor patiënten behandeld met Trelegy Ellipta (42%) vergeleken met FF/VI (37%; OR 1,24; 95%-BI: 1,14, 1,36) en UMEC/VI (36%; OR 1,28; 95%-BI: 1,15, 1,43).

Verlichting van symptomen

Kortademigheid werd gemeten door middel van de Transition Dyspnoea Index (TDI)-focaalscore in week 24 in FULFIL en in week 52 in IMPACT (een subset van patiënten, $n = 5.058$). In FULFIL was het percentage responders op de TDI (gedefinieerd als ten minste 1 eenheid) significant hoger ($p < 0,001$) voor Trelegy Ellipta vergeleken met BUD/FOR (61% vs. 51%; OR 1,61; 95%-BI: 1,33, 1,95). In IMPACT was het percentage responders eveneens significant hoger ($p < 0,001$) voor Trelegy Ellipta (36%) vergeleken met FF/VI (29%; OR 1,36; 95%-BI: 1,19, 1,55) en UMEC/VI (30%; OR 1,33; 95%-BI: 1,13, 1,57).

In FULFIL verbeterde Trelegy Ellipta de dagelijkse symptomen van COPD, beoordeeld door middel van E-RS: COPD-totaalscore, vergeleken met BUD/FOR (≥ 2 eenheden afname vanaf de uitgangswaarde). Het percentage responders gedurende week 21-24 was significant hoger ($p < 0,001$) voor patiënten behandeld met Trelegy Ellipta vergeleken met BUD/FOR (respectievelijk 47% en 37%; OR 1,59; 95%-BI: 1,30, 1,94).

Gebruik van noodmedicatie

In FULFIL verminderde Trelegy Ellipta significant ($p < 0,001$) het gebruik van noodmedicatie tussen weken 1-24 vergeleken met BUD/FOR (behandelverschil: -0,2 maal per dag; 95%-BI: -0,3, -0,1).

In IMPACT verminderde Trelegy Ellipta significant ($p < 0,001$) het gebruik van noodmedicatie (aantal keren per dag) in elke periode van 4 weken vergeleken met FF/VI en UMEC/VI. In weken 49-52 was het behandelverschil -0,28 (95%-BI: -0,37, -0,19) in vergelijking met FF/VI en -0,30 (95%-BI: -0,41, -0,19) in vergelijking met UMEC/VI.

Nachtelijk ontwaken

In IMPACT verminderde Trelegy Ellipta statistisch significant het gemiddelde aantal malen nachtelijk ontwaken vanwege COPD vergeleken met FF/VI (-0,05; 95%-BI: -0,08, -0,01; $p = 0,005$) en met UMEC/VI (-0,10; 95%-BI: -0,14, -0,05; $p < 0,001$) in week 49 tot 52. Significante afnames werden waargenomen voor alle andere tijdpunten t.o.v. UMEC/VI ($p < 0,001$) en voor op twee na alle meetpunten t.o.v. FF/VI ($p \leq 0,021$).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer fluticasonfuroaat, umecclidinium en vilanterol in combinatie werden toegediend via inhalatie met één inhalator bij gezonde personen, was de farmacokinetiek van elk bestanddeel vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd gezien wanneer elk werkzaam bestanddeel werd toegediend ofwel in de combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol, in de combinatie umecclidinium/vilanterol of als umecclidinium als monotherapie.

Er werden farmacokinetische populatie-analyses voor FF/UMEC/VI uitgevoerd met gebruik van een gecombineerde farmacokinetische dataset uit drie fase III-onderzoeken bij 821 patiënten met COPD. De systemische geneesmiddelspiegels ('steady state' $C_{\max}$ en AUC) van FF, UMEC en VI na FF/UMEC/VI in één inhalator (drievoudige combinatie) lagen binnen het bereik van de spiegels die werden waargenomen na FF/VI + UMEC via twee inhalatoren, duale combinaties (FF/VI en UMEC/VI) en afzonderlijke enkelvoudige inhalatoren (FF, UMEC en VI). Covariaatanalyse liet een waarneembaar hogere FF-klaring (42%) wanneer FF/VI werd vergeleken met FF/UMEC/VI; dit wordt echter niet klinisch relevant geacht.

Absorptie

Fluticasonfuroaat

Na geïnhaleerde toediening van fluticasonfuroaat/umecclidinium/vilanterol bij gezonde personen werd na 15 minuten $C_{\max}$ van fluticasonfuroaat bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van fluticasonfuroaat, toegediend als fluticasonfuroaat/vilanterol, door inhalatie was 15,2%, hoofdzakelijk veroorzaakt door absorptie van het geïnhaleerde deel van de dosis vanuit de longen, met een verwaarloosbaar aandeel door orale absorptie. Na herhaalde toediening van geïnhaleerd fluticasonfuroaat/vilanterol werd de 'steady state' binnen 6 dagen bereikt met maximaal een 1,6-voudige accumulatie.

Umecclidinium

Na geïnhaleerde toediening van fluticasonfuroaat/umecclidinium/vilanterol bij gezonde personen werd na 5 minuten $C_{\max}$ van umecclidinium bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaleerd umecclidinium was gemiddeld 13%, met een verwaarloosbaar aandeel door orale absorptie. Na herhaalde toediening van geïnhaleerd umecclidinium werd de 'steady state' binnen 7 tot 10 dagen bereikt met een 1,5 tot 2-voudige accumulatie.

Vilanterol

Na geïnhaleerde toediening van fluticasonfuroaat/umecclidinium/vilanterol bij gezonde personen werd $C_{\max}$ van vilanterol na 7 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaleerd vilanterol was gemiddeld 27%, met een verwaarloosbaar aandeel door orale absorptie. Na herhaalde toediening van geïnhaleerd umecclidinium/vilanterol werd de 'steady state' binnen 6 dagen bereikt met maximaal een 1,5-voudige accumulatie.

Distributie

Fluticasonfuroaat

Na intraveneuze toediening van fluticasonfuroaat aan gezonde vrijwilligers was het gemiddeld distributievolume bij 'steady state' 661 liter. Fluticasonfuroaat heeft een lage binding met rode bloedcellen. De *in vitro* plasma-eiwitbinding van fluticasonfuroaat in humaan plasma was hoog, gemiddeld > 99,6%.

Umecclidinium

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

Vilanterol

Na intraveneuze toediening van vilanterol aan gezonde vrijwilligers was het gemiddeld distributievolume bij 'steady state' 165 liter. Vilanterol heeft een lage binding met rode bloedcellen. De *in vitro* plasma-eiwitbinding in humaan plasma was gemiddeld 94%.

Biotransformatie

Fluticasonfuroaat

In-vitro-onderzoeken lieten zien dat fluticasonfuroaat voornamelijk wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en dat het een substraat is voor het transporteiwit P-gp. Het primaire metabolisme van fluticasonfuroaat verloopt via hydrolyse van de S-fluoromethyl-carbothioaatgroep tot metabolieten met een aanzienlijk verminderde corticosteroïdactiviteit. Systemische blootstelling aan de metabolieten is laag.

Umecclidinium

In-vitro-onderzoeken lieten zien dat umecclidinium voornamelijk wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) en dat het een substraat is voor het transporteiwit P-gp. Het primaire metabolisme van umecclidinium 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. De 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 het transporteiwit P-gp. De primaire metabole routes voor vilanterol zijn O-dealkylering tot een reeks metabolieten met een aanzienlijk verminderde bèta₁- en bèta₂-adrenerge agonistactiviteit. De metabole profielen in plasma na orale toediening van vilanterol in een studie met humaan radioactief labelen waren consistent met een hoog 'first-pass'-metabolisme. De systemische blootstelling aan de metabolieten is laag.

Eliminatie

Fluticasonfuroaat

De bepaalde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluticasonfuroaat na toediening via inhalatie van fluticasonfuroaat/vilanterol was gemiddeld 24 uur. Na intraveneuze toediening was de eliminatiehalfwaardetijd gemiddeld 15,1 uur. De plasmaklaring na intraveneuze toediening was 65,4 liter/uur. Uitscheiding in de urine bedroeg ongeveer 2% van de intraveneus toegediende dosis. Na orale toediening werd fluticasonfuroaat bij mensen voornamelijk geëlimineerd door metabolisering, met metabolieten die nagenoeg uitsluitend via de feces werden uitgescheiden; < 1% van de gevonden radioactieve dosis werd geëlimineerd via de urine.

Umecclidinium

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van umecclidinium na geïnhaleerde toediening gedurende 10 dagen was gemiddeld 19 uur, waarbij 3% tot 4% van de werkzame stof bij 'steady state' in de urine werd uitgescheiden. De plasmaklaring na intraveneuze toediening was 151 liter/uur. Na intraveneuze toediening werd ongeveer 58% van de toegediende radioactief gelabelde dosis via de feces uitgescheiden, en ongeveer 22% van de toegediende radioactief gelabelde dosis werd in de urine uitgescheiden. De uitscheiding van geneesmiddelgerelateerd materiaal in de feces na

intraveneuze toediening wees op uitscheiding in de gal. Na orale toediening werd 92% van de toegediende radioactief gelabelde dosis primair via de feces uitgescheiden. 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.

Vilanterol

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

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

De effecten van leeftijd op de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat, umeclidinium en vilanterol zijn geëvalueerd m.b.v. een farmacokinetische analyse van de populatie. Er werden geen klinisch relevante effecten die dosisaanpassing vereisten, waargenomen.

Nierfunctiestoornis

Het effect van fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol is niet geëvalueerd bij personen met een nierfunctiestoornis. Er zijn echter onderzoeken uitgevoerd met fluticasonfuroaat/vilanterol en umeclidinium/vilanterol die geen aanwijzingen lieten zien voor een toename van systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat, umeclidinium of vilanterol. In *in-vitro*-onderzoeken is de eiwitbinding tussen personen met een ernstige nierfunctiestoornis en gezonde vrijwilligers vergeleken, en er is geen klinisch significant bewijs van gewijzigde eiwitbinding gezien.

De effecten van hemodialyse zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Het effect van fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol is niet geëvalueerd in personen met een leverfunctiestoornis. Er zijn echter wel onderzoeken uitgevoerd met fluticasonfuroaat/vilanterol en umeclidinium/vilanterol.

De fluticasonfuroaat/vilanterol-combinatie in Trelegy Ellipta werd beoordeeld bij patiënten met een leverfunctiestoornis in alle gradaties (Child-Pugh A, B of C). Voor fluticasonfuroaat vertoonden patiënten met een matige leverfunctiestoornis een verdrievoudiging van de systemische blootstelling (FF 184 microgram); patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kregen dan ook de halve dosis (FF 92 microgram). Bij deze dosis werden geen effecten op de systemische blootstelling waargenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij een matige tot ernstige leverfunctiestoornis, maar wordt geen specifieke dosisaanpassing op basis van leverfunctie geadviseerd. Er was geen significante toename van de systemische blootstelling aan vilanterol.

Patiënten met een matige leverfunctiestoornis vertoonden geen aanwijzingen voor toename van systemische blootstelling aan ofwel umeclidinium ofwel vilanterol (C_{max} en AUC). Umeclidinium is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Andere speciale patiëntgroepen

De effecten van ras, geslacht en gewicht op de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat, umeclidinium en vilanterol werden ook geëvalueerd m.b.v. een farmacokinetische analyse van de populatie.

Bij 113 Oost-Aziatische patiënten met COPD (met Japanse en Oost-Aziatische herkomst) die FF/UMEC/VI kregen in één inhalator (27% van de personen), waren de schattingen van de $AUC_{(ss)}$ van fluticasonfuroaat gemiddeld 30% hoger dan bij blanke personen. Deze hogere systemische blootstelling blijft echter onder de drempelwaarde voor door FF geïnduceerde afname van cortisol in serum en urine en wordt niet klinisch relevant geacht. Er was geen effect van ras op schattingen van farmacokinetische parameters voor umeclidinium of vilanterol bij patiënten met COPD.

Er zijn, gebaseerd op ras, geslacht of gewicht geen klinisch relevante verschillen waargenomen in systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat, umeclidinium of vilanterol die een dosisaanpassing vereisen.

In termen van andere karakteristieken van patiënten liet een onderzoek bij slechte CYP2D6-metaboliseerders 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

Farmacologische en toxicologische effecten die zijn waargenomen bij fluticasonfuroaat, umeclidinium of vilanterol in niet-klinische onderzoeken waren dezelfde als die normaal in verband worden gebracht met glucocorticoiden, muscarinereceptorantagonisten of bèta₂-adrenerge receptoragonisten. Toediening van fluticasonfuroaat in combinatie met umeclidinium en vilanterol aan honden leidde niet tot een significante nieuwe toxiciteit of een belangrijke verergering van te verwachte bevindingen in verband met fluticasonfuroaat, umeclidinium of vilanterol alleen.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Fluticasonfuroaat

Fluticasonfuroaat was niet genotoxisch in een standaardreeks van onderzoeken en was niet carcinogeen tijdens levenslange inhalatieonderzoeken bij ratten of muizen bij blootstellingsniveaus van respectievelijk 1,4 of 2,9 maal die voor mensen bij een dagelijkse dosis van 92 microgram fluticasonfuroaat, gebaseerd op de AUC.

Umeclidinium

Umeclidinium was niet genotoxisch in een standaardreeks van onderzoeken en was niet carcinogeen tijdens levenslange inhalatieonderzoeken bij muizen of ratten bij blootstellingsniveaus die respectievelijk ≥ 20 of ≥ 17 keer hoger zijn dan de klinische blootstelling voor mensen bij een dagelijkse dosis van 55 microgram umeclidinium, gebaseerd op de AUC.

Vilanterol

Vilanterol (als alfa-fenylcinnamaat) en trifeny lazijnzuur waren niet genotoxisch, wat erop wijst dat vilanterol (als trifenataat) geen genotoxisch gevaar vormt voor mensen. In overeenstemming met bevindingen voor andere bèta₂-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 0,9 of 22 keer groter waren dan de klinische blootstelling voor mensen bij een dagelijkse dosis van 22 microgram vilanterol, gebaseerd op de AUC.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Fluticasonfuroaat, umeclidinium en vilanterol hadden geen ongewenste effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten.

Fluticasonfuroaat

Fluticasonfuroaat was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar vertraagde de ontwikkeling bij ratten en veroorzaakte abortus bij konijnen bij maternaal toxische doses. Er waren geen effecten op de ontwikkeling van ratten bij blootstellingsniveaus die 6,6 keer hoger waren dan de klinische blootstelling voor mensen bij een dagelijkse dosis van 92 microgram, gebaseerd op de AUC. Fluticasonfuroaat had geen ongewenst effect op de pre- of postnatale ontwikkeling bij ratten.

Umeclidinium

Umeclidinium was niet teratogeen bij ratten of konijnen. In een pre- en postnataal onderzoek leidde subcutane toediening van umeclidinium aan ratten tot een lagere maternale gewichtstoename en voedselinname en tot enigszins verminderde lichaamsgewichten van pups voor het spenen bij moederratten die een dosis van 180 microgram/kg/dag kregen (ongeveer 61 keer de klinische blootstelling voor mensen bij een dagelijkse dosis van 55 microgram umeclidinium, gebaseerd op de AUC).

Vilanterol

Vilanterol was niet teratogeen bij ratten. Tijdens inhalatieonderzoeken bij konijnen veroorzaakte vilanterol effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten die zijn waargenomen bij andere bèta₂-adrenerge agonisten (gespleten verhemelte, openhouden van de oogleden, sternebrale fusie en kromming/malrotatie van de ledematen). Bij subcutane toediening waren er geen effecten bij blootstellingsniveaus die 62 keer hoger waren dan de klinische blootstelling voor mensen bij een dagelijkse dosis van 22 microgram, gebaseerd op de AUC. Vilanterol had geen ongewenst effect op de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten.

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Ellipta-inhalator bestaat uit een lichtgrijze behuizing, een beige beschermkap van het mondstuk en een dosisteller, verpakt in een bakje van laminaatfolie dat een silica gel droogzakje bevat. Het bakje is afgesloten met een verwijderbare foliesluiting.

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

De inhalator bevat twee blisterstrips van aluminiumlaminaatfolie voor in totaal 14 of 30 doses (voorraad voor 14 of 30 dagen). Iedere blisterverpakking in de ene strip bevat fluticasonfuroaat; iedere blisterverpakking in de andere strip bevat umeclidinium (als bromide) en vilanterol (als trifenataat).

Verpakkingsgrootten: 1 inhalator met 14 of 30 doses.

Multiverpakkingen met 90 (3 inhalatoren met elk 30) doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Na de inhalatie moeten de patiënten hun mond spoelen met water zonder dit door te slikken.

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

Als de inhalator uit het verzegelde bakje wordt gehaald, staat die in de 'gesloten' positie. De 'Weggoeien op' datum moet in de daarvoor bestemde ruimte op het etiket van de inhalator en op de doos genoteerd worden. De datum moet direct worden genoteerd zodra de inhalator uit het bakje wordt gehaald. 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 eerste opening 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 een extra dosis of een dubbele dosis te nemen.

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 Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland

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

EU/1/17/1236/001
EU/1/17/1236/002
EU/1/17/1236/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2017
Datum van laatste verlenging: 15 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023

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