

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 24 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

De aanbevolen en maximale dosering is één inhalatie eenmaal daags.

ANORO ELLIPTA moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend om bronchusverwijding in stand te houden. 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 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 (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ANORO ELLIPTA 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 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

Dit geneesmiddel 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. Als een paradoxaal bronchospasme optreedt, moet de behandeling direct worden gestaakt 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 (zie rubriek 4.8). 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

Vanwege 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

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

Bèta-adrenerge receptorantagonisten

Bèta₂-adrenerge receptorantagonisten 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 interactie 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 hypokaliëmische 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 inhalatiecorticosteroïden, 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 is nasofaryngitis (9%).

Tabel met bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van ANORO ELLIPTA is gebaseerd op veiligheidsservaring 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	Urineweginfectie 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 Oogpijn	Zelden Zelden Zelden Zelden
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie Supraventriculaire tachycardie Idioventriculair ritme	Soms Soms Soms

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
	Tachycardie Supraventriculaire extrasystoles Hartkloppingen	Soms Soms Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten Orofaryngeale pijn Dysfonie Paradoxe bronchospasme	Vaak Vaak Soms Zelden
Maag-darmstelselaandoeningen	Constipatie Droge mond	Vaak Vaak
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen	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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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 geïnhaleerde 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 (LABA). De farmacologische effecten van bèta₂-adrenerge agonisten, waaronder vilanterol, zijn in ieder geval gedeeltelijk toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylaatsylase, 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 tachyfylaxie 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.

* 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.

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 (primair 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	0,1 ² (-0,4, 0,5) 0,817	0,75 (-2,12, 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2, -0,1) 0,022
ANORO 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;

* 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.

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).

* 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.

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. Vilanterol heeft een lage binding met rode bloedcellen. 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 bèta₁- en bèta₂-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.

Speciale patiëntgroepen

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 voortplantingssysteem 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, sternale 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-butadieen-styreen, polycarbonaat en roestvrij staal.

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

Verpakkingsgrootten: 1 inhalator met 7 of 30 doses.

Multiverpakkingen met 90 (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

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS (ENKELE VERPAKKINGEN)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ANORO ELLIPTA 55 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld
umeclidinium/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 55 microgram umeclidinium (het equivalent van 65 microgram umeclidiniumbromide) en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.
1 inhalator bevat 7 doses
1 inhalator bevat 30 doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor inhalatie.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/898/001 1 inhalator met 7 doses
EU/1/14/898/002 1 inhalator met 30 doses

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

anoro ellipta

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ANORO ELLIPTA 55 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld
umeclidinium/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 55 microgram umeclidinium (het equivalent van 65 microgram umeclidiniumbromide) en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.
Multiverpakking: 90 (3 inhalatoren van 30) doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor inhalatie.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/898/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

anoro ellipta

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BINNENSTE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ANORO ELLIPTA 55 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld
umeclidinium/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 55 microgram umeclidinium (het equivalent van 65 microgram umeclidiniumbromide) en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: lactosemonohydraat en magnesiumstearaat
Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld
1 inhalator bevat 30 doses
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet los verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor inhalatie.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/898/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

anoro ellipta

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

DEKSEL VAN HET BAKJE VAN LAMINAATFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ANORO ELLIPTA 55/22 mcg inhalatiepoeder
umeclidinium/vilanterol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Niet openen voordat u klaar bent om te inhaleren.

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

7 doses

30 doses

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INHALATOR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ANORO ELLIPTA 55/22 mcg inhalatiepoeder
umeclidinium/vilanterol
Voor inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na openen: 6 weken.
Weggoeien op:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

7 doses
30 doses

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ANORO ELLIPTA 55 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld umeclidinium/vilanterol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ANORO ELLIPTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Stapsgewijze instructies

1. Wat is ANORO ELLIPTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is ANORO ELLIPTA?

ANORO ELLIPTA bevat twee werkzame stoffen, umeclidiniumbromide en vilanterol. Ze behoren tot een groep geneesmiddelen die bronchusverwijders wordt genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ANORO ELLIPTA wordt gebruikt voor de behandeling van chronische obstructieve longziekte (**COPD**) bij volwassenen. COPD is een langdurige aandoening die gekenmerkt wordt door ademhalingsmoeilijkheden die langzaam erger worden.

Bij COPD trekken de spieren rond de luchtwegen samen. Dit geneesmiddel blokkeert de samentrekking van deze spieren in de longen, waardoor de lucht gemakkelijker de longen in en uit kan. Bij regelmatig gebruik zal het helpen uw ademhalingsmoeilijkheden onder controle te krijgen en de effecten van COPD op uw dagelijks leven te verminderen.

ANORO ELLIPTA mag niet worden gebruikt voor de verlichting van een plotselinge aanval van kortademigheid of piepende ademhaling.

Als u een dergelijke aanval krijgt, moet u een inhalator met snelwerkende noodmedicatie gebruiken (zoals salbutamol). Als u geen inhalator met snelwerkende noodmedicatie heeft, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat het bovenstaande op u van toepassing is, **gebruik** dit geneesmiddel **dan niet** totdat u met uw arts heeft gesproken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u **astma** heeft (gebruik ANORO ELLIPTA niet voor de behandeling van astma)
- als u last heeft van **hartproblemen** of een **hoge bloeddruk**
- als u een oogprobleem heeft dat **nauwekamerhoekglaucoom** wordt genoemd
- als u een **vergroete prostaat, plasproblemen** of een **verstopping in uw blaas** heeft
- als u **epilepsie** heeft
- als u **schildklierproblemen** heeft
- als u **lage kaliumwaarden** heeft in uw bloed
- als u **diabetes** heeft
- als u **ernstige leverproblemen** heeft

Praat met uw arts als u denkt dat een van de bovenstaande punten misschien op u van toepassing is.

Acute ademhalingsmoeilijkheden

Als u onmiddellijk na gebruik van uw ANORO ELLIPTA-inhalator een benauwd gevoel op de borst krijgt, of als u moet hoesten of een piepende ademhaling krijgt of kortademig wordt:

stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en roep direct medische hulp in, omdat u misschien een ernstige aandoening genaamd paradoxaal bronchospasme heeft.

Oogproblemen tijdens de behandeling met ANORO ELLIPTA

Als u tijdens de behandeling met ANORO ELLIPTA pijn of last krijgt aan uw ogen, tijdelijk wazig ziet, ringen of kleurige beelden ziet in samenhang met rode ogen:

stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en roep direct medische hulp in, omdat deze klachten kunnen wijzen op een acute aanval van nauwekamerhoekglaucoom.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan **kinderen of jongeren tot 18 jaar**.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ANORO ELLIPTA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Als u niet zeker weet wat uw geneesmiddel bevat, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de werking van dit geneesmiddel of de kans op bijwerkingen vergroten. Dit zijn onder andere:

- geneesmiddelen die bètablokkers (zoals propranolol) worden genoemd en die gebruikt worden voor de behandeling van een **hoge bloeddruk** of andere **hartproblemen**
- ketoconazol of itraconazol, gebruikt voor de behandeling van **schimmelinfecties**
- claritromycine of telitromycine, gebruikt voor de behandeling van **bacteriële infecties**
- ritonavir, gebruikt voor de behandeling van **hiv-infecties**
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verlagen, zoals sommige diuretica (plaspillen) of sommige geneesmiddelen voor de behandeling van astma (zoals methylxanthine of steroïden)
- andere langwerkende geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met dit geneesmiddel en die worden gebruikt voor de behandeling van ademhalingsproblemen, zoals tiotropium en indacaterol. Gebruik ANORO ELLIPTA niet als u deze geneesmiddelen al gebruikt.

Laat het uw arts of apotheker weten als u een van deze geneesmiddelen gebruikt. Uw arts wil u misschien nauwlettend in de gaten houden als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, omdat ze de bijwerkingen van ANORO ELLIPTA kunnen verergeren.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u vertelt dat u het mag gebruiken.

Het is niet bekend of de bestanddelen van ANORO ELLIPTA in de moedermelk terecht kunnen komen. **Als u borstvoeding geeft, moet u dit met uw arts bespreken** voor u ANORO ELLIPTA gebruikt. Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft, tenzij uw arts u vertelt dat u het mag gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat ANORO ELLIPTA invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken.

ANORO ELLIPTA bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is iedere dag één inhalatie op hetzelfde tijdstip van de dag. U hoeft maar eenmaal per dag te inhaleren, omdat het effect van dit geneesmiddel 24 uur aanhoudt.

Gebruik niet meer dan uw arts u vertelt te gebruiken.

Gebruik ANORO ELLIPTA regelmatig

Het is heel belangrijk dat u ANORO ELLIPTA elke dag gebruikt, zoals uw arts het u verteld heeft. Dit zal helpen om u dag en nacht vrij van symptomen te houden.

ANORO ELLIPTA mag **niet** worden gebruikt voor de verlichting van een **plotselinge aanval van kortademigheid of piepende ademhaling**. Als u een dergelijke aanval krijgt, moet u een inhalator met snelwerkende noodmedicatie (zoals salbutamol) gebruiken.

Hoe gebruikt u de inhalator?

Zie de 'Stapsgewijze instructies' aan het einde van deze bijsluiter voor de volledige informatie.

ANORO ELLIPTA is voor gebruik via inhalatie. Om ANORO ELLIPTA te gebruiken, ademt u het in uw longen in via uw mond met de ELLIPTA-inhalator.

Als uw symptomen niet verbeteren

Als uw COPD-symptomen (kortademigheid, piepen, hoesten) niet verbeteren of verslechteren of als u uw inhalator met snelwerkende medicatie vaker gebruikt:

neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel van dit geneesmiddel gebruikt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker voor advies** omdat u misschien medische hulp nodig heeft. Laat indien mogelijk, de inhalator, de verpakking of deze bijsluiter zien. Misschien merkt u dat uw hart sneller slaat dan normaal, dat u zich trillerig voelt of dat u visuele stoornissen, een droge mond of hoofdpijn krijgt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Inhaleer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Inhaleer uw volgende dosis gewoon op het gebruikelijke tijdstip.

Als uw ademhaling gaat piepen of als u kortademig wordt, gebruik dan uw inhalator met snelwerkende noodmedicatie (zoals salbutamol) en raadpleeg vervolgens een arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Gebruik dit geneesmiddel zolang uw arts u dit aanraadt. Het is alleen effectief zolang u het gebruikt. Stop niet met het gebruik van dit middel tenzij uw arts dit adviseert, zelfs als u zich beter voelt, omdat uw symptomen kunnen verslechteren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties

Als u een van de volgende symptomen heeft na het gebruik van ANORO ELLIPTA, **stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en vertel het uw arts direct.**

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- huiduitslag (galbulten) of roodheid

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- zwelling, soms van het gezicht of de mond (angio-oedeem)
- erg last krijgen van piepende ademhaling, hoesten of moeilijk kunnen ademen
- zich plotseling zwak voelen of licht in het hoofd (dit kan leiden tot flauwvallen of bewustzijnsverlies)

Acute ademhalingsmoeilijkheden

Acute ademhalingsmoeilijkheden na het gebruik van ANORO ELLIPTA zijn zeldzaam. Als u onmiddellijk na gebruik van dit geneesmiddel een benauwd gevoel op de borst krijgt, of als u moet hoesten of een piepende ademhaling krijgt of kortademig wordt:

stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en roep direct medische hulp in omdat u misschien een ernstige aandoening heeft genaamd paradoxaal bronchospasme.

Andere bijwerkingen

Vaak (komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers)

- pijn bij het plassen of vaak moeten plassen (dit kunnen tekenen van een urineweginfectie zijn)
- combinatie van een zere keel en een loopneus
- zere keel
- gevoel van druk of pijn in de wangen en het voorhoofd (dit kunnen tekenen zijn van een ontsteking van de sinussen (voorhoofdsholten) genaamd sinusitis)
- hoofdpijn
- hoesten
- pijn en irritatie achterin de mond en in de keel
- constipatie
- droge mond
- infectie van de bovenste luchtwegen

Soms (komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers)

- onregelmatige hartslag
- snellere hartslag
- zich bewust zijn van de hartslag (hartkloppingen)
- spierspasmen
- trillen/beven
- veranderde smaak
- heesheid

Zelden (komen voor bij **minder dan 1 op de 1000** gebruikers)

- wazig zien
- verhoging van de gemeten oogdruk
- afname van het gezichtsvermogen of pijn in uw ogen (mogelijke aanwijzingen voor glaucoom)
- moeilijk kunnen plassen en pijn bij het plassen – dit kunnen tekenen zijn van een blaasobstructie of urineretentie

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- duizeligheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het bakje en de inhalator na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar de inhalator in het afgesloten bakje ter bescherming tegen vocht en haal deze er pas uit direct voor het eerste gebruik. Als het bakje eenmaal geopend is, kan de inhalator maximaal 6 weken gebruikt worden, gerekend vanaf de dag dat het bakje geopend werd. 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.

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.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn umeclidiniumbromide en vilanterol.

Iedere enkelvoudige inhalatie geeft een dosis af (de dosis die het mondstuk verlaat) van 55 microgram umeclidinium (overeenkomend met 65 microgram umeclidiniumbromide) en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).

De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder ‘ANORO ELLIPTA bevat lactose’) en magnesiumstearaat.

Hoe ziet ANORO ELLIPTA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ANORO ELLIPTA is een inhalatiepoeder, voorverdeeld.

De Ellipta inhalator bestaat uit een lichtgrijs plastic hoofddeel, een rode beschermkap van het mondstuk en een dosisteller. De inhalator is verpakt in een bakje van laminaatfolie met een afpelbare foliesluiting. Het bakje bevat een zakje met droogmiddel om het vochtgehalte in de verpakking te verminderen.

De werkzame stoffen zitten als wit poeder in afzonderlijke blisterverpakkingen in de inhalator. ANORO ELLIPTA is beschikbaar in verpakkingen met 1 inhalator met ofwel 7 ofwel 30 doses en in multiverpakkingen met 90 (3 inhalatoren van 30) doses. Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in de handel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

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

Ελλάδα

Menarini Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 83161 11-13

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 774 1111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

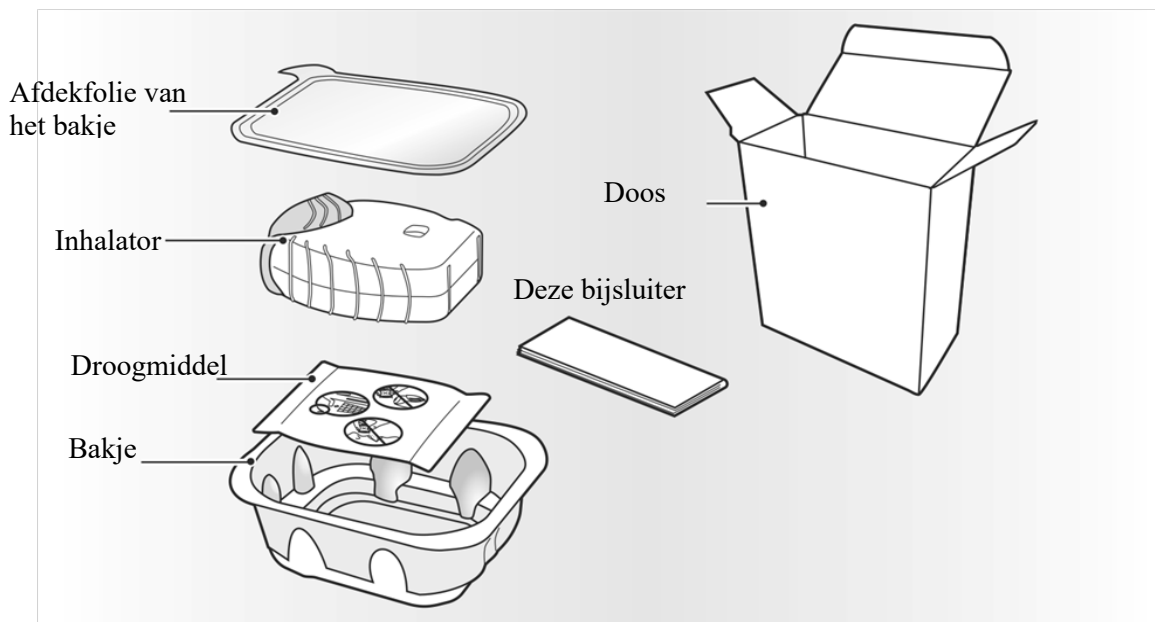
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Stapsgewijze instructies

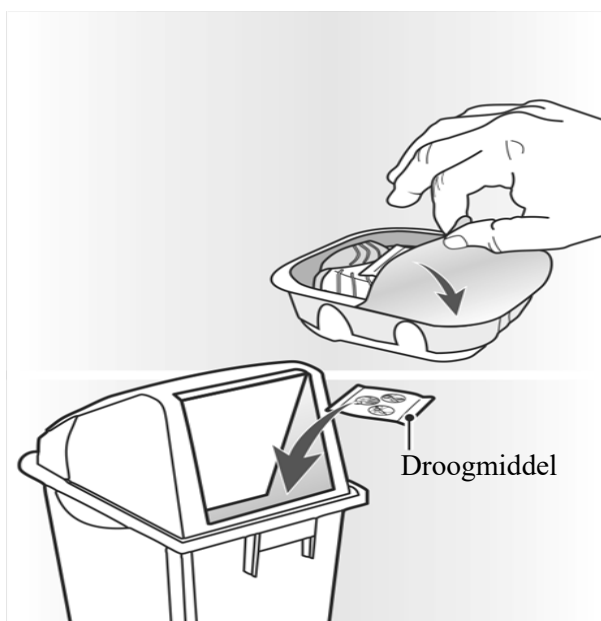
Wat is de ELLIPTA inhalator?

De eerste keer dat u ANORO ELLIPTA gebruikt, hoeft u niet te controleren of de inhalator goed werkt; deze bevat reeds voorverdeelde doses en is direct klaar voor gebruik.

De doos van uw ANORO ELLIPTA inhalator bevat



De inhalator is verpakt in een bakje. **Open het bakje niet totdat u klaar bent om te starten met het gebruik van uw nieuwe inhalator.** Als u er klaar voor bent om uw inhalator te gaan gebruiken, trek dan de afdekfolie van het bakje om deze te openen. Het bakje bevat een zakje **droogmiddel** om het vochtgehalte te verminderen. Gooi dit zakje met droogmiddel weg – het mag **niet** worden geopend, opgegeten of geïnhaleerd.



Als u de inhalator uit het bakje haalt, staat die in de 'gesloten' positie. **Open de inhalator niet voordat u klaar bent om een dosis van het geneesmiddel te inhaleren.** Zodra het bakje wordt geopend, schrijft u de

‘Weggooiën op’ datum op het etiket van de inhalator in de daarvoor bestemde ruimte. De ‘Weggooiën op’ datum is 6 weken na de datum waarop het bakje geopend werd. Vanaf deze datum mag u de inhalator niet meer gebruiken. U mag het bakje weggooiën na eerste opening.

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

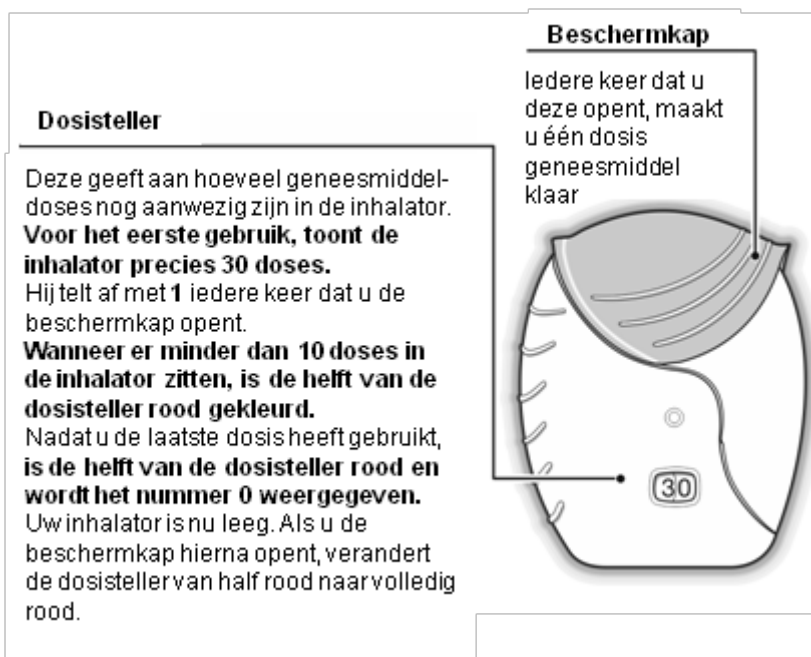
De stapsgewijze gebruiksinstructies van de inhalator hieronder gelden zowel voor de inhalator met 30 doses (voorraad voor 30 dagen) als voor de inhalator met 7 doses (voorraad voor 7 dagen).

1) Lees dit voordat u begint

Als u de beschermkap opent en sluit zonder het geneesmiddel te inhaleren, gaat de dosis verloren.

De verloren dosis wordt veilig vastgehouden in de inhalator, maar is niet meer beschikbaar.

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

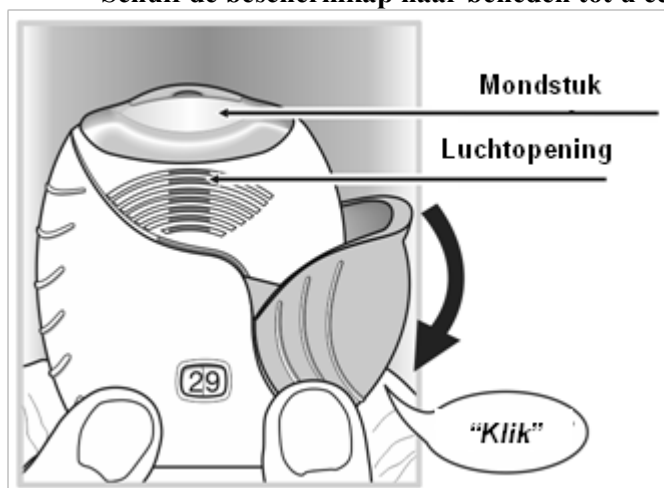


2) Een dosis klaarmaken

Wacht met het openen van de beschermkap tot u klaar bent om uw dosis te inhaleren.

De inhalator niet schudden.

- **Schuif de beschermkap naar beneden tot u een ‘klik’ hoort.**



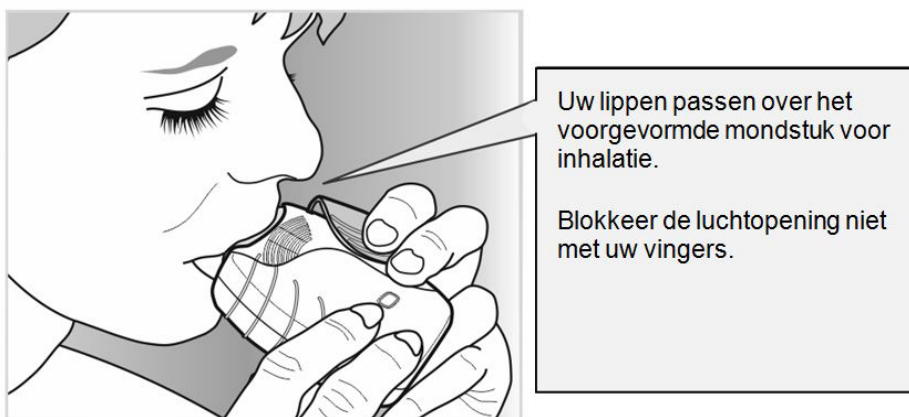
Uw geneesmiddel kan nu worden geïnhaleerd.

De dosisteller telt met **1** af om dit te bevestigen.

- **Als de dosisteller niet aftelt wanneer u de ‘klik’ hoort, zal de inhalator geen geneesmiddel afgeven.**
Breng hem terug naar uw apotheker voor advies.

3) Uw geneesmiddel inhaleren

- **Adem zo diep mogelijk uit terwijl u de inhalator bij uw mond vandaan houdt.**
Niet uitademen in de inhalator.
- **Plaats het mondstuk tussen uw lippen en sluit uw lippen er stevig omheen.**
Blokkeer de luchtopening **niet** met uw vingers.

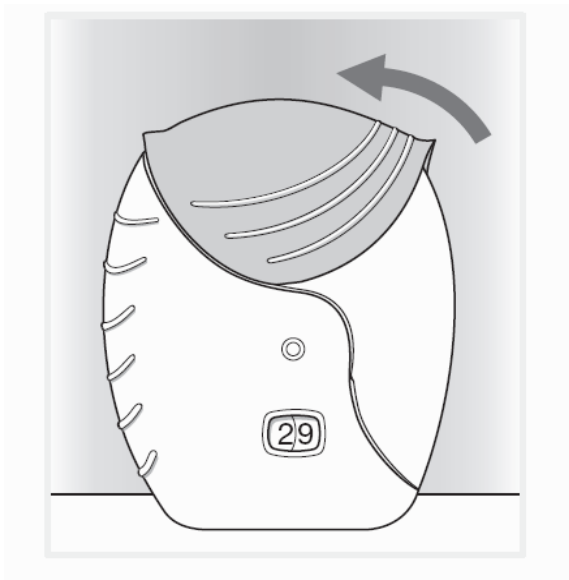


- Haal eenmaal lang, gelijkmatig en diep adem. Houd uw adem zo lang mogelijk in (ten minste 3-4 seconden).
- Haal de inhalator uit uw mond.
- Adem langzaam en rustig uit.

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

Als u het mondstuk wilt schoonmaken, gebruikt u een **droog doekje voordat** u de beschermkap sluit.

4) Sluit de inhalator



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

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over het definitieve onderzoeksrapport van een niet-interventioneel opgelegd veiligheidsonderzoek na vergunningverlening (*Post-Authorisation Safety Study*, PASS) voor de hierboven vermelde geneesmiddelen, heeft het CHMP de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Roluftha Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta en Laventair Ellipta (umeclidiniumbromide, umeclidiniumbromide/vilanterol) worden van de lijst voor aanvullende monitoring gehaald aangezien aan de voorwaarde verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan. Deze voorwaarde had betrekking op de uitvoering van een observationeel PASS (cohort) om de incidentie en vergelijkbare veiligheid te bepalen van geselecteerde cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen (myocardinfarct, beroerte, hartfalen of plotse cardiale dood) bij COPD-patiënten die geïnhaleerde UMEC/VI-combinatie of geïnhaleerde UMEC gebruiken versus tiotropium (onderzoeksnummer 201038). De uitvoering van dit onderzoek werd opgelegd als een voorwaarde verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen (PASS van categorie 1) vanwege zorgen over de cardiovasculaire en cerebrovasculaire veiligheid. Conform het protocol werd voor elke behandelingsvergelijking de hazardratio (HR) (95%-betrouwbaarheidsinterval) berekend; het non-inferioriteitscriterium was dat de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) rondom de hazardratio de waarde 2,0 niet mocht overschrijden en dat de ondergrens van het 95%-BI de waarde 1,0 niet mocht overschrijden. Er werden ook andere, secundaire veiligheidseindpunten onderzocht. Ook vond er beoordeling plaats van werkzaamheidsuitkomsten, zoals voortzetting van de onderzoeksmedicatie ('persistence'), en de frequentie van exacerbaties.

De gecorrigeerde HR (95%-BI) voor de samengestelde uitkomst was 1,254 (0,830, 1,896) voor UMEC-versus TIO-cohorten, en 1,352 (0,952, 1,922) voor UMEC/VI versus TIO. De gecorrigeerde HR voor UMEC/VI versus TIO is niet statistisch significant, maar bevindt zich wel dicht bij de vastgestelde grenswaarden. In de UMEC/VI-cohort werd ten opzichte van tiotropium een verhoogd risico op myocardinfarct gezien: een gecorrigeerde HR van 2,195 (1,053; 4,575). Voor UMEC versus TIO was het risico op MI lager (gecorrigeerde HR (95%-BI) van 1,754 (0,748; 4,115)). Hoewel moet worden opgemerkt dat het onderzoek uitsluitend onderscheidend vermogen had om eventuele verschillen wat betreft het primaire samengestelde eindpunt tussen de cohorten aan te tonen, en dus niet voor het aantonen van non-inferioriteit ten aanzien van secundaire eindpunten, is een dergelijk verschil ten aanzien van het risico op MI wel vermeldenswaardig.

COPD, pneumonie en onderste-luchtweginfectie waren de vaakst gemelde voorvallen bij patiënten die langer dan één jaar UMEC/VI hadden gekregen. Het merendeel van de ernstige voorvallen werd toegeschreven aan exacerbaties, die in de meeste gevallen COPD in een gevorderd stadium bemoeilijkten; dit sloot een mogelijk verband met de behandeling UMEC/VI uit.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van de betreffende geneesmiddelen ongewijzigd blijft.

Dit PASS-onderzoek was een voorwaarde verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die de werkzame stof(fen) umeclidiniumbromide of umeclidiniumbromide/vilanterol bevatten. Aan deze voorwaarde wordt nu geacht te zijn voldaan, en daarom wordt aanbevolen om in Bijlage II de voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel te actualiseren door deze voorwaarde te verwijderen, en om in Bijlage I en IIIB de mededeling over aanvullende monitoring te verwijderen.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor umeclidiniumbromide en umeclidiniumbromide/vilanterol is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die umeclidiniumbromide of umeclidiniumbromide/vilanterol bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.