

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 92 microgram /22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere enkelvoudige inhalatie biedt een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 92 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 100 microgram fluticasonfuroaat en 25 microgram vilanterol (als trifenataat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld
(Inhalatiepoeder).

Wit poeder in een lichtgrijze inhalator met een gele beschermkap van het mondstuk en een dosisteller.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Relvar Ellipta is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar oud voor wie het gebruik van een gecombineerd geneesmiddel (langwerkende bèta₂-agonist en inhalatiecorticosteroïde) geschikt is:

- patiënten bij wie de astma onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroïden en geïnhaleerde kortwerkende bèta₂-agonisten 'naar behoefte'
- patiënten bij wie de astma reeds voldoende onder controle is met zowel een inhalatiecorticosteroïde als een geïnhaleerde langwerkende bèta₂-agonist

COPD (chronische obstructieve longziekte)

Relvar Ellipta is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van volwassenen met COPD met een FEV₁<70% van de voorspelde normale waarde (na bronchusverwijder) met een geschiedenis van exacerbaties ondanks regelmatige bronchusverwijdende behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Astma

Patiënten met astma moeten de sterkte van Relvar Ellipta voorgeschreven krijgen waarin de dosis fluticasonfuroaat (FF) passend is bij de ernst van hun aandoening. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat bij patiënten met astma, fluticasonfuroaat (FF) 100 microgram eenmaal daags ongeveer vergelijkbaar is met fluticasonpropionaat (FP) 250 microgram tweemaal daags, terwijl FF 200 microgram eenmaal daags ongeveer vergelijkbaar is met FP 500 microgram tweemaal daags.

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Een startdosering van één inhalatie Relvar Ellipta 92/22 microgram eenmaal daags dient te worden overwogen voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die een lage tot gemiddelde dosis geïnhaleerde corticosteroïden nodig hebben in combinatie met een langwerkende bèta₂-agonist. Als bij patiënten niet voldoende controle wordt bereikt met Relvar Ellipta 92/22 microgram, kan de dosis worden verhoogd tot 184/22 microgram, wat een extra verbetering van de astmacontrole kan bieden.

Patiënten dienen regelmatig opnieuw te worden beoordeeld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, zodat de sterkte van fluticasonfuroaat/vilanterol die zij krijgen optimaal blijft; deze mag alleen worden gewijzigd op medisch advies. De dosis moet worden getitreerd naar de laagste dosis waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt behouden.

Relvar Ellipta 184/22 microgram dient te worden overwogen voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die een hogere dosis geïnhaleerde corticosteroïden nodig hebben in combinatie met een langwerkende bèta₂-agonist.

Patiënten ervaren doorgaans een verbetering van de longfunctie binnen 15 minuten na het inhaleren van Relvar Ellipta. De patiënt dient echter verteld te worden dat een regelmatig dagelijks gebruik noodzakelijk is om de astmasymptomen onder controle te houden en dat het gebruik moet worden voortgezet zelfs wanneer hij/zij geen symptomen heeft.

Als symptomen optreden in de periode tussen doseringen dient een geïnhaleerde, kortwerkende bèta₂-agonist te worden genomen voor directe verlichting.

Kinderen jonger dan 12 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Relvar Ellipta bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld voor de indicatie astma.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

COPD

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Eén inhalatie van Relvar Ellipta 92/22 microgram eenmaal daags.

Relvar Ellipta 184/22 microgram is niet geïndiceerd voor patiënten met COPD. Er is geen extra voordeel van de dosis van 184/22 microgram in vergelijking met de dosis van 92/22 microgram en er bestaat een mogelijk verhoogd risico op pneumonie en systemische corticosteroïdegerelateerde bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Patiënten ervaren doorgaans een verbetering van de longfunctie binnen 16-17 minuten na het inhaleren van Relvar Ellipta.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Relvar Ellipta bij pediatrische patiënten voor de indicatie COPD.

Speciale populaties

Ouderen (>65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze populatie (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Onderzoeken bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis toonden een verhoging van de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat (zowel C_{max} als AUC) (zie rubriek 5.2).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met een leverfunctiestoornis die een groter risico lopen op systemische bijwerkingen die verband houden met corticosteroiden.

Voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis is de maximale dosis 92/22 microgram (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Relvar Ellipta is uitsluitend bestemd voor inhalatie.

Het moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

De uiteindelijke beslissing over toediening 's avonds of 's ochtends moet worden overgelaten aan de arts.

Indien een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd worden genomen.

Als de inhalator in de koelkast wordt bewaard, dan moet deze gedurende ten minste één uur voor toediening op kamertemperatuur kunnen komen.

Wanneer de inhalator voor het eerst wordt gebruikt, hoeft niet gecontroleerd te worden of die goed werkt. De inhalator hoeft ook niet op een speciale wijze geprepareerd te worden voor gebruik. De onderstaande stapsgewijze instructies moeten gevolgd worden.

De Ellipta-inhalator is verpakt in een bakje samen met een zakje met droogmiddel om vochtigheid tegen te gaan. 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 uit het 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.

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

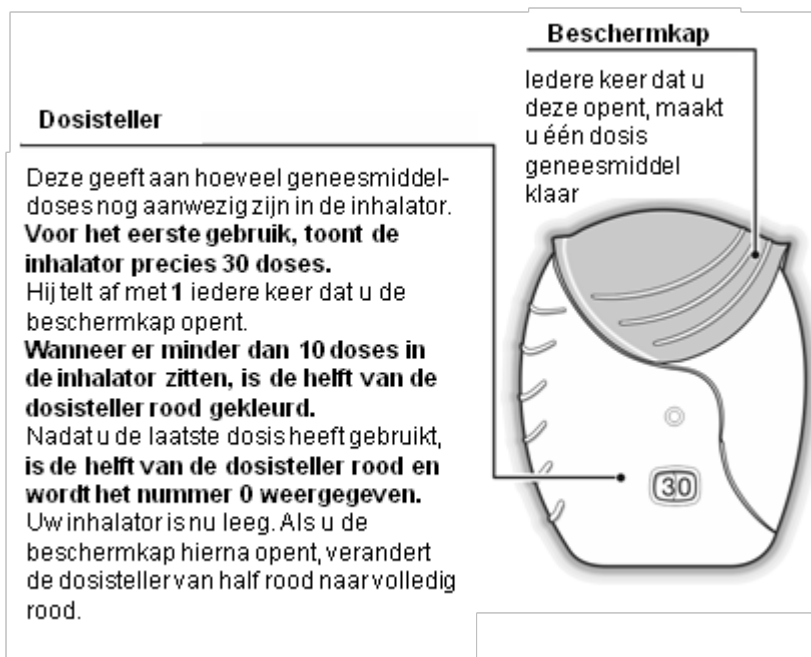
De hieronder weergegeven stapsgewijze instructies voor de Ellipta-inhalator met 30 doses (voorraad voor 30 dagen) gelden ook voor de Ellipta-inhalator met 14 doses (voorraad voor 14 dagen).

Instructies voor gebruik

1. Lees dit voordat u begint

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.



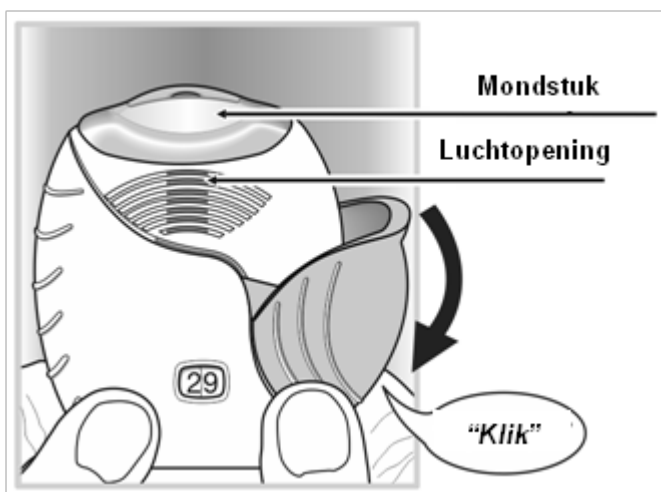
2. Hoe wordt een dosis klaargemaakt?

Open de beschermkap wanneer u gereed bent om een dosis te inhaleren. **De inhalator niet schudden.**

Schuif de beschermkap naar beneden tot u een '**klik**' hoort.

Het 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 een apotheker voor advies.



3. Hoe wordt het geneesmiddel geïnhaleerd?

Houd de inhalator bij uw mond vandaan en adem zo diep mogelijk uit.

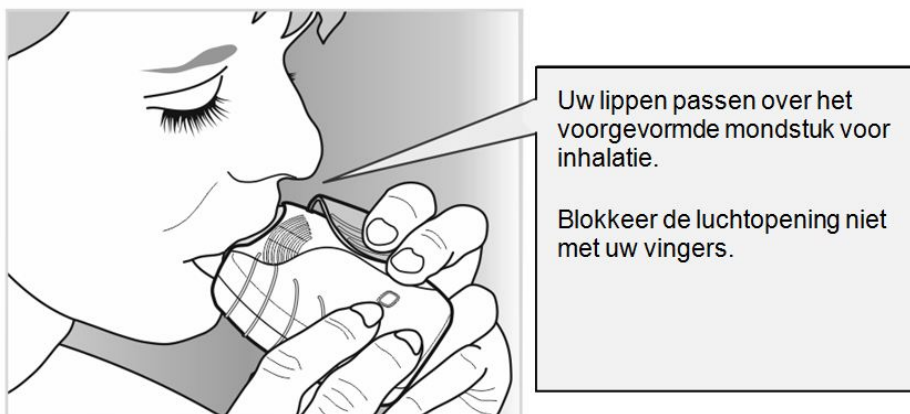
Niet uitademen in de inhalator.

Plaats het mondstuk tussen uw lippen en sluit uw lippen er stevig omheen.

Blokkeer de luchtopening niet met uw vingers.

Adem eenmaal lang, gelijkmatig en diep in. Houd uw adem vervolgens zo lang mogelijk in (ten minste 3-4 seconden).

- Haal de inhalator uit uw mond.
- Adem langzaam en rustig uit.



Het kan zijn dat u het geneesmiddel niet proeft of voelt, zelfs als u de inhalator op de juiste manier gebruikt.

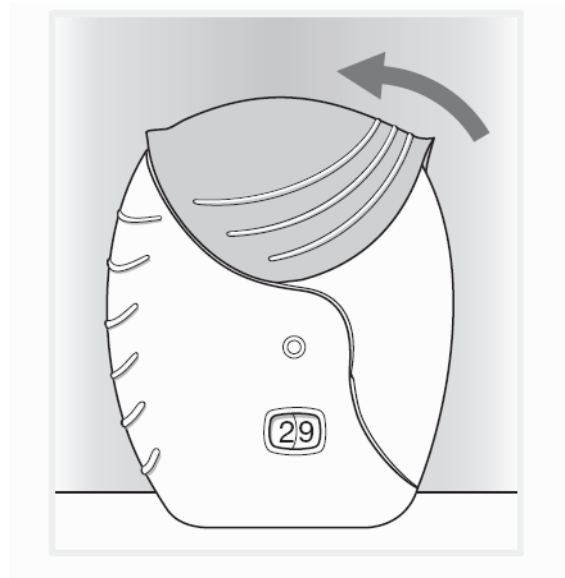
Als u het mondstuk wilt schoonmaken, gebruik dan een **droog doekje voordat** u de beschermkap sluit.

4. Sluit de inhalator en spoel uw mond

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

Spoel uw mond met water nadat u de inhalator heeft gebruikt en slik het niet in.

Hierdoor wordt het minder waarschijnlijk dat u een pijnlijke mond of keel als bijwerking krijgt.



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

Verslechtering van de ziekte

Fluticasonfuroaat/vilanterol mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen of een acute exacerbatie van COPD, waarvoor een kortwerkende bronchusverwijder nodig is. Toenemend

gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen wijst op een verslechtering van de controle en patiënten dienen dan beoordeeld te worden door een arts.

Patiënten moeten niet stoppen met de behandeling met fluticasonfuroaat/vilanterol voor astma of COPD zonder toezicht door een arts, omdat symptomen kunnen terugkomen na staken van de behandeling.

Astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling met fluticasonfuroaat/vilanterol. Aan patiënten moet worden gevraagd door te gaan met de behandeling, maar wel een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle gebracht worden of verergeren na het begin van de behandeling met Relvar Ellipta.

Paradoxaal bronchospasme

Een paradoxaal bronchospasme kan optreden met een directe toename van piepen na toediening. Dit moet direct worden behandeld met een kortwerkende geïnhaleerde bronchusverwijder. Gebruik van Relvar Ellipta moet direct worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een andere behandeling worden ingesteld.

Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten zoals hartritmestoornissen, bijv. supraventriculaire tachycardie en extrasystolen kunnen worden waargenomen bij sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder Relvar Ellipta. In een placebogecontroleerd onderzoek bij personen met een matige COPD en een voorgeschiedenis van, of een toegenomen risico op cardiovasculaire aandoeningen, was er geen toename in het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten die fluticasonfuroaat/vilanterol kregen in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1). Er is echter voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluticasonfuroaat/vilanterol door patiënten met een ernstige hart- en vaataandoening, of met afwijkingen in het hartritme, thyrotoxicose of niet gecorrigeerde hypokaliëmie of door patiënten met een predispositie voor lage serum-kaliumwaarden.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis moet de dosis van 92/22 microgram worden gebruikt en zij 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 lange perioden worden voorgeschreven. De kans op het optreden van deze effecten is veel kleiner dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn onder andere Cushing-syndroom, Cushingoïde gelaatstreken, bijniersuppressie, afname van minerale botdichtheid, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom en, zeldzamer, een aantal psychische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen).

Fluticasonfuroaat/vilanterol moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met longtuberculose of bij patiënten met chronische of onbehandelde infecties.

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 chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Hyperglykemie

Er is melding gemaakt van verhoogde bloedglucosewaarden bij diabetespatiënten en hiermee moet rekening worden gehouden wanneer het middel wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

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 corticosteroiden 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-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroidproducten 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.

Pneumonie bij patiënten met astma

Bij de hogere dosis kwam pneumonie vaak voor bij patiënten met astma. De incidentie van pneumonie was bij patiënten met astma die fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram gebruikten in aantallen hoger dan bij patiënten die fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram of placebo kregen (zie rubriek 4.8). Er werden geen risicofactoren vastgesteld.

Hulpstoffen

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/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 verzwakken of tegenwerken. Het gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bèta₂-adrenerge receptorantagonisten dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn voor het gebruik ervan.

Interactie met CYP3A4-remmers

Fluticasonfuroaat en vilanterol worden beide snel geklaard door uitgebreid 'first-passmetabolisme' gemedieerd door het leverenzym CYP3A4.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir, cobicistat-bevattende middelen), omdat de mogelijkheid van toegenomen systemische blootstelling aan zowel fluticasonfuroaat als vilanterol bestaat. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het toegenomen risico op systemische corticosteroidbijwerkingen; in dit geval moeten patiënten worden gecontroleerd op systemische corticosteroidbijwerkingen. Een CYP3A4-geneesmiddelinteractieonderzoek met herhaalde doses werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen met de combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol (184/22 microgram) en

de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg). Gelijktijdige toediening verhoogde de gemiddelde AUC₍₀₋₂₄₎ en C_{max} van fluticasonfuroaat met respectievelijk 36% en 33%. De toegenomen 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 de hartslag, bloedkalium of het QTcF-interval.

Interactie met P-glycoproteïneremmers

Fluticasonfuroaat en vilanterol zijn beide substraten van P-glycoproteïne (P-gp). Een klinisch farmacologisch onderzoek bij gezonde proefpersonen met gelijktijdige toediening van vilanterol en de krachtige P-gp- en matige CYP3A4-remmer verapamil toonde geen significant effect op de farmacokinetiek van vilanterol. Klinische farmacologische onderzoeken met een specifieke P-gp-remmer en fluticasonfuroaat zijn niet uitgevoerd.

Sympathicomimetische geneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetische geneesmiddelen (alleen of als onderdeel van een combinatiebehandeling) kan de bijwerkingen van fluticasonfuroaat/vilanterol versterken. Relvar Ellipta moet niet worden gebruikt in combinatie met andere langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten of geneesmiddelen die langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten bevatten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij blootstellingsniveaus die niet klinisch relevant zijn (zie rubriek 5.3). Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van fluticasonfuroaat en vilanteroltrifenataat bij zwangere vrouwen.

De toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol aan zwangere vrouwen moet alleen worden overwogen wanneer het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van fluticasonfuroaat of vilanteroltrifenataat en/of hun metabolieten in de moedermelk. Andere corticosteroiden en bèta₂-agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met fluticasonfuroaat/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 vruchtbaarheidsgegevens bij mensen. Uit dieronderzoek is geen effect van fluticasonfuroaat/vilanteroltrifenataat op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Fluticasonfuroaat of 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

Er werden gegevens uit grootschalige klinische onderzoeken naar astma en COPD gebruikt om de frequentie te bepalen van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met fluticasonfuroaat/vilanterol. In het klinische ontwikkelingsprogramma voor astma werden in totaal 7.034 patiënten opgenomen in een geïntegreerde beoordeling van bijwerkingen. In het klinische ontwikkelingsprogramma voor COPD werden in totaal 6.237 proefpersonen opgenomen in een geïntegreerde beoordeling van bijwerkingen.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij gebruik van fluticasonfuroaat en vilanterol waren hoofdpijn en nasofaryngitis. Met uitzondering van pneumonie en botbreuken was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar bij patiënten met astma en patiënten met COPD. Tijdens klinische onderzoeken werden pneumonie en botbreuken vaker gezien bij patiënten met COPD.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse en mate van voorkomen (frequentie) opgesomd. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking(en)	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie* Bovenste luchtweginfectie Bronchitis Griep Candidiasis van de mond en de keel	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie, angio-oedeem, rash en urticaria	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Soms
Psychische stoornissen	Angst	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor	Zeer vaak Zelden
Oogaandoeningen	Wazig zien (zie rubriek 4.4)	Soms
Hartaandoeningen	Extrasystolen Hartkloppingen Tachycardie	Soms Zelden Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis Paradoxaal bronchospasme Orofaryngeale pijn Sinusitis Faryngitis Rhinitis Hoesten Dysfonie	Zeer vaak Zelden Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie Rugpijn Botbreuken** Spierspasmen	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vaak

*,** Zie onder “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Pneumonie (zie rubriek 4.4)

In een geïntegreerde analyse van de twee één jaar durende replicatieonderzoeken bij matige tot ernstige COPD (gemiddelde voorspelde post-bronchodilatatoire screening FEV₁ van 45%, standaarddeviate (SD) 13%) met een exacerbatie in het voorgaande jaar (n = 3.255), was het aantal pneumoniemeldingen per 1.000 patiëntjaren 97,9 in de groep met FF/VI 184/22, 85,7 in de groep met FF/VI 92/22 en 42,3 in de groep met

VI 22. Voor ernstige pneumonie bedroeg het overeenkomende aantal gebeurtenissen per 1.000 patiëntenjaren respectievelijk 33,6, 35,5 en 7,6. Voor matig-ernstige pneumonie bedroeg het overeenkomende aantal gebeurtenissen per 1.000 patiëntenjaren respectievelijk 35,1 voor FF/VI 184/22, 42,9 voor FF/VI 92/22 en 12,1 voor VI 22. Tot slot bedroeg het aantal fatale pneumonieën, gecorrigeerd voor blootstelling, respectievelijk 8,8 voor FF/VI 184/22 versus 1,5 voor FF/VI 92/22 en 0 voor VI 22.

In een placebogecontroleerd onderzoek (SUMMIT) bij personen met matige COPD (gemiddelde percentage post-bronchodilatatoire screening FEV₁ van 60%, SD 6%) met een voorgeschiedenis van, of een toegenomen risico op cardiovasculaire aandoeningen, was de incidentie van pneumonie met FF/VI, FF, VI en placebo respectievelijk: bijwerkingen (6%, 5%, 4%, 5%); ernstige bijwerkingen (3%, 4%, 3%, 3%); beoordeeld op overlijdens door pneumonie ten gevolge van de behandeling (0,3%; 0,2%; 0,1%; 0,2%); de percentages gecorrigeerd naar blootstelling (per 1.000 behandeljaren) bedroegen respectievelijk: bijwerkingen (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); ernstige bijwerkingen (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); beoordeeld op overlijdens door pneumonie ten gevolge van de behandeling (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

In een geïntegreerde analyse van 11 onderzoeken naar astma (7.034 patiënten) was de incidentie van pneumonie per 1.000 patiëntenjaren 18,4 voor FF/VI 184/22 versus 9,6 voor FF/VI 92/22 en 8,0 in de placebogroep.

**Botbreuken

In twee replicatieonderzoeken van 12 maanden met in totaal 3.255 patiënten met COPD was de algehele incidentie van botbreuken laag in alle behandelgroepen, met een hogere incidentie in alle groepen met Relvar Ellipta (2%) in vergelijking met de groep met vilanterol 22 microgram (<1%). Hoewel er meer botbreuken waren in de groepen met Relvar Ellipta dan in de groep met vilanterol 22 microgram, traden botbreuken waarmee het gebruik van corticosteroïden normaal gesproken gepaard gaat (bijv. ruggenmergcompressie-/thoracolumbale tussenwervelbreuken, heup- en heupkombreuken) op in <1% van de behandelarmen op Relvar Ellipta en vilanterol.

Voor het SUMMIT onderzoek was de incidentie van alle gevallen van breuken met FF/VI, FF, VI en placebo 2% in elke behandelarm; voor breuken die vaak worden geassocieerd met ICS-gebruik was dit minder dan 1% in elke behandelarm. De voor blootstelling gecorrigeerde getallen (per 1.000 behandeljaren) voor alle gevallen van breuken bedroegen respectievelijk 13,6; 12,8; 13,2 en 11,5; voor breuken die vaak worden geassocieerd met ICS-gebruik was dit respectievelijk 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

In een geïntegreerde analyse van 11 onderzoeken naar astma (7.034 patiënten), was de incidentie van botbreuken <1% en hielden de botbreuken meestal verband met trauma.

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

Klachten en symptomen

Een overdosis fluticasonfuroaat/vilanterol kan klachten en symptomen veroorzaken die zijn toe te schrijven aan de werking van de afzonderlijke bestanddelen, waaronder klachten en symptomen die gezien worden bij overdosering van andere bèta₂-agonisten en die consistent zijn met bekende effecten van de klasse van geïnhaleerde corticosteroïden (zie rubriek 4.4).

Behandeling

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

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

De verdere behandeling dient plaats te vinden 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 corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinergica, ATC-code: R03AK10.

Werkingsmechanisme

Fluticasonfuroaat en vilanterol vertegenwoordigen twee klassen geneesmiddelen (een synthetische corticosteroïde en een selectieve, langwerkende bèta₂-receptoragonist).

Farmacodynamische effecten

Fluticasonfuroaat

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

Vilanteroltrifenataat

Vilanteroltrifenataat is een selectieve, langwerkende bèta₂-adrenerge agonist (LABA). De farmacologische effecten van bèta₂-adrenoreceptoragonisten, waaronder vilanteroltrifenataat, zijn in ieder geval gedeeltelijk toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylaatsynthase, 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 hypergevoeligheid uit cellen, met name uit mestcellen.

Moleculaire interacties treden op tussen corticosteroiden en LABA's, waardoor steroïden het bèta₂-receptorgen activeren, waardoor het aantal en de gevoeligheid van de receptoren toeneemt en LABA's de glucocorticoidreceptor klaarmaken voor steroïde-afhankelijke activering en celkerntranslocatie versterken. Deze synergistische interacties worden weerspiegeld in een verhoogde ontstekingsremmende activiteit, die *in vitro* en *in vivo* is aangetoond bij een scala aan ontstekingscellen die relevant zijn voor de pathofysiologie van zowel astma als COPD. In perifere mononucleaire bloedcellen van personen met COPD werd een groter anti-inflammatoir effect waargenomen bij de combinatie van fluticasonfuroaat/vilanterol dan bij alleen fluticasonfuroaat in concentraties die worden bereikt met klinische doseringen. Het toegenomen anti-inflammatoire effect van de LABA-component was gelijk aan dat, wat wordt bereikt met andere ICS/LABA-combinaties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

Drie gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-onderzoeken (HZA106827, HZA106829 en HZA106837) met een verschillende duur beoordeelden de veiligheid en werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol bij volwassen en adolescentie patiënten met aanhoudende astma. Alle proefpersonen gebruikten een ICS (geïnhaleerde corticosteroïde) met of zonder LABA gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan bezoek 1. In HZA106837 hadden alle patiënten in het jaar voorafgaand aan bezoek 1 ten minste één exacerbatie gehad waarvoor behandeling nodig was met orale corticosteroïden. De studieduur van HZA106827 was 12 weken en beoordeelde de werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram [n=201] en FF 92 microgram [n=205] in vergelijking met placebo [n=203], die alle eenmaal daags werden toegediend. De studieduur van HZA106829 was 24 weken en beoordeelde de werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram [n=197] en FF 184 microgram [n=194], beide eenmaal daags toegediend, in vergelijking met FP 500 microgram tweemaal daags [n=195].

In HZA106827/HZA106829 waren de coprimaire werkzaamheidseindpunten verandering t.o.v. baseline in de dal- FEV_1 (voorafgaand aan bronchusverwijder en toediening) tijdens een bezoek aan de kliniek aan het eind van de behandelperiode bij alle proefpersonen, en de gewogen gemiddelde seriële FEV_1 gedurende 0-24 uur na toediening in een subset proefpersonen aan het einde van de behandelperiode. Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur waarin geen noodmedicatie nodig was tijdens de behandeling, was een secundair eindpunt met onderscheidend vermogen. Resultaten voor de primaire en de belangrijkste secundaire eindpunten in deze onderzoeken worden beschreven in tabel 1.

Tabel 1 - Resultaten van de primaire en de belangrijkste secundaire eindpunten in HZA106827 en HZA106829

Onderzoeksnr.	HZA106829		HZA106827	
Behandelddosis FF/VI* (in microgram)	FF/VI 184/22 eenmaal daags vs. FF 184 eenmaal daags	FF/VI 184/22 eenmaal daags vs. FP 500 tweemaal daags	FF/VI 92/22 eenmaal daags vs. FF 92 eenmaal daags	FF/VI 92/22 eenmaal daags vs. placebo eenmaal daags
Verandering t.o.v. baseline in dal-FEV_1, laatst gemeten waarde als eindpunt (Last Observation Carried Forward, LOCF)				
Behandelverschil	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-waarde (95% BI)	p<0,001 (108, 277)	p<0,001 (127, 294)	p=0,405 (-48, 120)	p<0,001 (87, 258)
Gewogen gemiddelde seriële FEV_1 gedurende 0-24 uur na dosering				
Behandelverschil	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-waarde (95% BI)	p=0,048 (1, 270)	p=0,003 (73, 339)	p=0,06 (-5, 236)	p<0,001 (178, 426)
Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur zonder noodmedicatie				
Behandelverschil	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P-waarde (95% BI)	p<0,001 (4,9, 18,4)	p=0,067 (-0,4, 13,1)	p<0,001 (4,3, 16,8)	p<0,001 (13,0, 25,6)
Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur zonder symptomen				
Behandelverschil	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P-waarde (95% BI)	p=0,010 (2,0, 14,8)	p=0,137 (-1,6, 11,3)	p<0,001 (6,2, 18,1)	p<0,001 (12,0, 23,9)
Verandering t.o.v. baseline in de expiratoire piekstroom 's ochtends				
Behandelverschil	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P-waarde (95% BI)	p<0,001 (22,3, 41,7)	p<0,001 (24,8, 41,1)	p<0,001 (7,9, 21,3)	p<0,001 (26,5, 40,0)
Verandering t.o.v. baseline in de expiratoire piekstroom 's middags en 's avonds				
Behandelverschil	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P-waarde (95% BI)	p<0,001 (22,5, 38,9)	p<0,001 (18,0, 34,3)	p<0,001 (5,8, 18,8)	p<0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = fluticasonfuroaat/vilanterol

De behandelduur in HZA106837 was variabel (van minimaal 24 weken tot maximaal 76 weken, waarbij de meerderheid van de patiënten ten minste 52 weken werd behandeld). In HZA106837 werden de patiënten gerandomiseerd naar gebruik van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram [n=1.009] of FF 92 microgram [n=1.010], beide eenmaal daags toegediend. In HZA106837 was het primaire eindpunt tijd tot eerste ernstige astma-exacerbatie. Een ernstige astma-exacerbatie werd gedefinieerd als verslechtering van de astma waarvoor het gebruik van systemische corticosteroiden gedurende ten minste 3 dagen nodig was, of een ziekenhuisopname of bezoek aan de eerste hulp vanwege astma waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren. De gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline in dal-FEV₁ werd ook beoordeeld als een secundair eindpunt.

In HZA106837 was het risico van een ernstige astma-exacerbatie bij patiënten die fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram kregen verminderd met 20% in vergelijking met gebruik van alleen FF 92 microgram (hazardratio 0,795, p=0,036; 95% BI 0,642; 0,985). Het aantal ernstige astma-exacerbaties per patiënt per jaar was 0,19 in de groep met FF 92 microgram (ongeveer 1 elke 5 jaar) en 0,14 in de groep met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram (ongeveer 1 elke 7 jaar). De ratio van de exacerbatiefrequentie voor fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram versus FF 92 microgram was 0,755 (95% BI 0,603; 0,945). Dit duidt op een verlaging met 25% van het aantal ernstige astma-exacerbaties bij proefpersonen die behandeld werden met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram in vergelijking met de proefpersonen die behandeld werden met FF 92 microgram (p=0,014). Het bronchusverwijdende effect van fluticasonfuroaat/vilanterol gedurende 24 uur bleef bestaan tijdens een behandelperiode van 1 jaar, zonder bewijs van werkzaamheidsverlies (geen tachyfylixie). Fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram toonde consistent verbeteringen van 83 ml tot 95 ml in dal-FEV₁ in week 12, 36 en 52 en op het eindpunt van de studie in vergelijking met FF 92 microgram (p<0,001 95% BI 52; 126 ml op eindpunt). Bij 44% van de patiënten in de groep met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram was een goede controle bereikt (ACQ7 ≤0,75) aan het eind van de behandeling, tegenover 36% van de proefpersonen in de groep met FF 92 microgram (p<0,001; 95% BI 1,23; 1,82).

Onderzoeken versus salmeterol/fluticasonpropionaat-combinaties

In een onderzoek van 24 weken (HZA113091) bij volwassen en adolescente patiënten met ongecontroleerde aanhoudende astma toonde zowel fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram eenmaal daags 's avonds als salmeterol/FP 50/250 microgram tweemaal daags verbeteringen in de longfunctie t.o.v. baseline. De gecorrigeerde gemiddelde verhogingen bij behandeling t.o.v. baseline in gewogen gemiddelde FEV₁ gedurende 0-24 uur met 341 ml (fluticasonfuroaat/vilanterol) en 377 ml (salmeterol/FP) toonden voor beide behandelingen een algehele verbetering van de longfunctie na 24 uur. Het gecorrigeerde gemiddelde behandelverschil van -37 ml tussen de groepen was niet statistisch significant (p=0,162). Voor dal-FEV₁ bereikten proefpersonen in de fluticasonfuroaat/vilanterolgroep een LS gemiddelde verandering t.o.v. de baseline van 281 ml en de proefpersonen in de salmeterol/FP-groep bereikten een verandering van 300 ml (het gecorrigeerde gemiddelde verschil van -19 ml (95% BI: -0,073; 0,034) was statistisch niet significant (p=0,485)).

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van 24 weken met een parallelle groep (201378) is uitgevoerd om non-inferioriteit aan te tonen (waarbij een marge van -100 ml voor dal-FEV₁ werd gehanteerd) van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 eenmaal daags ten opzichte van salmeterol/FP 50/250 tweemaal daags bij volwassen en adolescente patiënten met goed gecontroleerde astma na 4 weken behandeling met open-label salmeterol/FP 50/250 tweemaal daags (n=1.504). Bij personen die waren gerandomiseerd op eenmaal daags FF/VI bleef de longfunctie vergelijkbaar met die bij personen die waren gerandomiseerd op tweemaal daags salmeterol/FP [verschil in dal-FEV₁ van +19 ml (95% BI: -11, 49)].

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken versus salmeterol/FP of versus andere ICS/LABA-combinaties uitgevoerd om de effecten op astma-exacerbaties goed te vergelijken.

Monotherapie met fluticasonfuroaat

Een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken (FFA112059) beoordeelde de veiligheid en werkzaamheid van FF 92 microgram eenmaal daags [n=114] en FP 250 microgram tweemaal daags [n=114] versus placebo [n=115] bij volwassen en adolescente patiënten met aanhoudende

astma. Alle proefpersonen moesten een stabiele dosis van een ICS gebruiken gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek 1 (screeningsbezoek), en het gebruik van LABA's was niet toegestaan in de 4 weken voorafgaand aan bezoek 1. Het primaire werkzaamheidseindpunt was verandering t.o.v. baseline in de dal- FEV_1 (voorafgaand aan bronchusverwijder en toediening) tijdens een bezoek aan de kliniek aan het eind van de behandelperiode. Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur zonder noodmedicatie tijdens de behandelperiode van 24 weken was een onderscheidend secundair eindpunt. Op het tijdstip van 24 weken verhoogden FF en FP de dal- FEV_1 met respectievelijk 146 ml (95% BI; 36, 257 ml, $p=0,009$) en 145 ml (95% BI 33; 257 ml, $p=0,011$) in vergelijking met placebo. Zowel FF als FP verhoogde het percentage perioden van 24 uur zonder noodmedicatie met respectievelijk 14,8% (95% BI 6,9; 22,7; $p<0,001$) en 17,9% (95% BI 10,0; 25,7; $p<0,001$) versus placebo.

Allergeenprovocatieonderzoek

Het bronchusbeschermende effect van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram op de vroege en late astmatische respons op geïnhaleerde allergenen werd beoordeeld in een placebogecontroleerd vierweggekruist onderzoek met herhaalde toediening (HZA113126) bij patiënten met lichte astma. Patiënten werden gerandomiseerd naar fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram, FF 92 microgram, vilanterol 22 microgram of placebo eenmaal daags gedurende 21 dagen gevolgd door allergeenprovocatie 1 uur na de laatste dosis. Het allergeen was huisstofmijt, huidschilfers van katten of berkenpollen; de selectie werd gebaseerd op individuele screeningtests. Seriële FEV_1 -metingen werden vergeleken met waarden van voor de allergeenprovocatie die waren verzameld na het inhaleren van zoutoplossing (baseline). De grootste effecten op de vroege astmatische respons werden over het geheel genomen gezien met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram in vergelijking met alleen FF 92 microgram of vilanterol 22 microgram. Zowel bij fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram als bij FF 92 microgram verdween de late astmatische respons nagenoeg in vergelijking met alleen vilanterol. Fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram bood een significant grotere bescherming tegen door allergenen geïnduceerde bronchiale hyperreactiviteit dan monotherapieën met FF en vilanterol zoals beoordeeld op dag 22 met een metacholineprovocatie.

Chronische obstructieve longziekte

Het klinische ontwikkelingsprogramma voor COPD omvatte een onderzoek van 12 weken (HZA113107), twee onderzoeken van 6 maanden (HZA112206, HZA112207) en twee onderzoeken van 1 jaar (HZA102970, HZA102871) en een > 1 jaar durend onderzoek (SUMMIT). Dit waren gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met een klinische diagnose van COPD. Deze onderzoeken omvatten metingen van de longfunctie, dyspneu en matige en ernstige exacerbaties.

Onderzoeken van 6 maanden

HZA112206 en HZA112207 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallele groepen van 24 weken die het effect van de combinatie vergeleek met het effect van alleen vilanterol en FF en placebo. HZA112206 beoordeelde de werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 46/22 microgram [$n=206$] en fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram [$n=206$] in vergelijking met FF 92 microgram [$n=206$], vilanterol 22 microgram [$n=205$] en placebo [$n=207$], die alle eenmaal daags werden toegediend. HZA112207 beoordeelde de werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram [$n=204$] en fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram [$n=205$] in vergelijking met FF 92 microgram [$n=204$], FF 184 microgram [$n=203$] en vilanterol 22 microgram [$n=203$] en placebo [$n=205$], die alle eenmaal daags werden toegediend.

Alle patiënten moesten een rookgeschiedenis hebben van ten minste 10 pakjaren; een post-salbutamol FEV_1 /FVC-ratio van minder dan of gelijk aan 0,70; een post-salbutamol FEV_1 van minder dan of gelijk aan 70% van de voorspelde waarde, en een 'Modified Medical Research Council (mMRC)'-dyspneuscore ≥ 2 (schaal 0-4) bij screening. Bij screening was de gemiddelde FEV_1 voorafgaand aan gebruik van de bronchusverwijder 42,6% en 43,6% van de voorspelde waarde, en de gemiddelde reversibiliteit 15,9% en 12,0% in respectievelijk HZA112206 en HZA112207. De coprimaire eindpunten van beide onderzoeken waren de gewogen gemiddelde FEV_1 van 0 tot 4 uur na toediening op dag 168, en de verandering t.o.v. baseline in de dal- FEV_1 voorafgaand aan toediening op dag 169.

In een geïntegreerde analyse van beide onderzoeken toonde fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram klinisch betekenisvolle verbeteringen in de longfunctie. Op dag 169 was bij fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram en vilanterol sprake van een verhoging van de gecorrigeerde gemiddelde dal- FEV_1 van respectievelijk 129 ml (95% BI: 91; 167 ml; $p < 0,001$) en 83 ml (95% BI: 46; 121 ml; $p < 0,001$) in vergelijking met placebo. Bij fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram was de dal- FEV_1 46 ml hoger dan bij vilanterol (95% BI: 8; 83 ml; $p = 0,017$). Op dag 168 verhoogden fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram en vilanterol de gecorrigeerde gewogen gemiddelde FEV_1 in een periode van 0-4 uur met respectievelijk 193 ml (95% BI: 156; 230 ml; $p < 0,001$) en 145 ml (95% BI: 108; 181 ml; $p < 0,001$) in vergelijking met placebo. Fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram verhoogde de gecorrigeerde gewogen gemiddelde FEV_1 in een periode van 0-4 uur met 148 ml in vergelijking met alleen FF (95% BI: 112; 184 ml; $p < 0,001$).

Onderzoeken van 12 maanden

Onderzoeken HZC102970 en HZC102871 waren gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met parallele groepen van 52 weken ter vergelijking van het effect van fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram, fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram en fluticasonfuroaat/vilanterol 46/22 microgram met dat van vilanterol 22 microgram, allemaal eenmaal daags toegediend, op de jaarlijkse frequentie van matige/ernstige exacerbaties bij proefpersonen met COPD met een rookgeschiedenis van ten minste 10 pakjaren en een post-salbutamol FEV_1 /FVC-ratio van minder dan of gelijk aan 0,70, een post-salbutamol FEV_1 van minder dan of gelijk aan 70% van de voorspelde waarde en een gedocumenteerde geschiedenis van ≥ 1 COPD-exacerbatie in de 12 maanden voor bezoek 1 waarvoor gebruik van antibiotica en/of orale corticosteroiden of ziekenhuisopname nodig was. Het primaire eindpunt was de jaarlijkse frequentie van matige en ernstige exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties werden gedefinieerd als verslechterende symptomen waarvoor behandeling met orale corticosteroiden en/of antibiotica of ziekenhuisopname nodig was. Beide onderzoeken hadden een inlooperperiode van 4 weken waarin alle proefpersonen open-label salmeterol/FP 50/250 tweemaal daags kregen om de COPD-farmacotherapie te standaardiseren en de ziekte te stabiliseren voorafgaand aan randomisatie naar geblindeerde onderzoeksmedicatie gedurende 52 weken. Voorafgaand aan de inlooperperiode stopten de proefpersonen met het gebruik van eerdere COPD-medicatie, met uitzondering van kortwerkende bronchusverwijders. Het gebruik van gelijktijdige geïnhaleerde langwerkende bronchusverwijders (β_2 -agonist en anticholinergicum), combinatieproducten met ipratropium/salbutamol, orale β_2 -agonisten en preparaten met theofylline was niet toegestaan tijdens de behandelperiode. Orale corticosteroiden en antibiotica waren toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke richtlijnen voor het gebruik. De proefpersonen gebruikten tijdens de gehele onderzoeken salbutamol indien nodig.

De resultaten van beide onderzoeken toonden dat eenmaaldaagse behandeling met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram leidde tot een lagere jaarlijkse frequentie van matige/ernstige COPD-exacerbaties dan behandeling met vilanterol (Tabel 2).

Tabel 2: Analyse van exacerbatiefrequenties na 12 maanden behandeling

Eindpunt	HZC102970		HZC102871		HZC102970 en HZC102871 geïntegreerd	
	vilanterol (n=409)	fluticason- furoaat/ vilanterol 92/22 (n=403)	vilanterol (n=409)	fluticason- furoaat/ vilanterol 92/22 (n=403)	vilanterol (n=818)	fluticason- furoaat/ vilanterol 92/22 (n=806)
Matige en ernstige exacerbaties						
Gecorrigeerde gemiddelde jaarlijkse frequentie	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Ratio vs. VI		0,79 (0,64; 0,97)		0,66 (0,54; 0,81)		0,73 (0,63; 0,84)
95% BI						
p-waarde		0,024		<0,001		<0,001
% afname (95% BI)		21 (3; 36)		34 (19; 46)		27 (16; 37)
Absoluut verschil in aantal per jaar vs. VI (95% BI)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Tijdsduur tot eerste exacerbatie: hazardratio (95% BI)		0,80 (0,66; 0,99)		0,72 (0,59; 0,89)		0,76 (0,66; 0,88)
% risicoreductie		20		28		24
p-waarde		0,036		0,002		p<0,001

In een geïntegreerde analyse van HZC102970 en HZC102871 in week 52 werd een verbetering gezien wanneer fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram met vilanterol 22 microgram werd vergeleken op de gecorrigeerde gemiddelde dal-FEV₁ (42 ml 95% BI: 19; 64 ml; p<0,001). Het bronchusverwijdende effect van fluticasonfuroaat/vilanterol gedurende 24 uur bleef vanaf de eerste dosis bestaan gedurende een behandelperiode van 1 jaar, zonder bewijs van werkzaamheidsverlies (geen tachyfyxie).

In totaal hadden in de twee onderzoeken bij elkaar 2.009 patiënten (62%) een cardiovasculaire voorgeschiedenis/risicofactoren bij screening. De incidentie van cardiovasculaire voorgeschiedenis/risicofactoren was vergelijkbaar in alle behandelgroepen, waarbij de patiënten het vaakst leden aan hypertensie (46%), gevolgd door hypercholesterolemie (29%) en diabetes mellitus (12%). De effecten in de vermindering van matige en ernstige exacerbaties waren in deze subgroep vergelijkbaar met die in de gehele populatie. Bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis/risicofactoren leidde fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram tot een aanzienlijk lagere jaarlijkse frequentie van matige/ernstige COPD-exacerbaties dan vilanterol (gecorrigeerde gemiddelde jaarlijkse frequenties van respectievelijk 0,83 en 1,18, 30% reductie (95% BI 16; 42%; p<0,001)). Verbeteringen werden in deze subgroep in week 52 ook gezien bij vergelijking van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram met vilanterol 22 microgram ten aanzien van de gecorrigeerde gemiddelde dal-FEV₁ (44 ml, 95% BI: 15; 73 ml; (p=0,003)).

Onderzoeken met een duur van > 1 jaar

SUMMIT was een multi-centrum, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin bij 16.485 personen het effect op de overleving werd geëvalueerd van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram vergeleken met placebo. Het primaire eindpunt was mortaliteit door elke mogelijke oorzaak en het secundaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculair overlijden tijdens de behandeling, myocardinfarct, beroerte, instabiele angina of transient ischemic attack (TIA)).

Voordat patiënten gerandomiseerd werden, moesten zij de behandeling met eerdere COPD-medicatie die tijdens de baseline werd gebruikt, hebben gestaakt. Dit omvatte langwerkende bronchodilatoren plus geïnhaleerde corticosteroiden (28%), alleen langwerkende bronchodilatoren (11%) en alleen geïnhaleerde corticosteroiden (4%). De personen werden daarna gerandomiseerd om fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram, of fluticasonfuroaat 92 microgram, of vilanterol 22 microgram, of placebo te krijgen, en gemiddeld 1,7 jaar behandeld te worden (SD = 0,9 jaar).

De personen hadden matige COPD (gemiddeld percentage post-bronchodilatatoire screening FEV₁ van 60% [SD = 6%]), en een voorgeschiedenis van of een toegenomen risico op een cardiovasculaire aandoening. In de 12 maanden voorafgaand aan het onderzoek heeft 61% van de personen geen COPD-exacerbatie gemeld en meldde 39% van de personen één of meer matige/ernstige COPD-exacerbaties.

De mortaliteit door elke oorzaak bedroeg: fluticasonfuroaat/vilanterol 6,0%; placebo 6,7%; fluticasonfuroaat 6,1%; vilanterol 6,4%. De voor blootstelling gecorrigeerde mortaliteit door elke oorzaak per 100 patiënten/jaar (%/jr) was: fluticasonfuroaat/vilanterol 3,1%/jr; placebo 3,5%/jr; fluticasonfuroaat 3,2%/jr en vilanterol 3,4%/jr. Het mortaliteitsrisico met fluticasonfuroaat/vilanterol was niet significant anders vergeleken met placebo (HR 0,88; 95% BI: 0,74 tot 1,04; p=0,137), fluticasonfuroaat (HR 0,96; 95% BI: 0,81 tot 1,15; p=0,681) of vilanterol (HR 0,91; 95% BI: 0,77 tot 1,09; p=0,299).

Het risico op een gecombineerde cardiovasculaire gebeurtenis met fluticasonfuroaat/vilanterol was niet significant verschillend vergeleken met placebo (HR 0,93 ; 95% BI ; 0,75 tot 1,14), fluticasonfuroaat (HR 1,03 ; 95% BI ; 0,83 tot 1,28) of vilanterol (HR 0,94 ; 95% BI ; 0,76 tot 1,16).

Onderzoeken versus combinaties van salmeterol/fluticasonpropionaat

In een onderzoek van 12 weken (HZC113107) bij patiënten met COPD toonde zowel fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram eenmaal daags 's ochtends als salmeterol/FP 50/500 microgram tweemaal daags verbeteringen in de longfunctie t.o.v. baseline. Gecorrigeerde gemiddelde behandelverhogingen t.o.v. baseline in gewogen gemiddelde FEV₁ gedurende 0-24 uur van 130 ml (fluticasonfuroaat/vilanterol) en 108 ml (salmeterol/FP) toonden voor beide behandelingen een algehele verbetering van de longfunctie na 24 uur. Het gecorrigeerde gemiddelde behandelverschil van 22 ml (95% BI: -18; 63 ml) tussen de groepen was niet statistisch significant (p=0,282).

De gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor dal-FEV₁ was op Dag 85 in de behandelgroep met fluticasonfuroaat/vilanterol 111 ml en in de behandelgroep met salmeterol/FP 88 ml. Het verschil van 23 ml (95% BI: -20; 66) tussen de behandelgroepen was niet klinisch relevant en niet statistisch significant (p=0,294).

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken versus salmeterol/FP of versus andere veel gebruikte bronchodilatoren uitgevoerd om de effecten op COPD-exacerbaties goed te vergelijken.

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Relvar Ellipta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid voor fluticasonfuroaat en vilanterol bij toediening door inhalatie als fluticasonfuroaat/vilanterol was gemiddeld respectievelijk 15,2% en 27,3%. De orale biologische beschikbaarheid van zowel fluticasonfuroaat als vilanterol was laag, gemiddeld respectievelijk 1,26% en <2%. Gezien deze lage orale biologische beschikbaarheid wordt de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat en vilanterol na geïnhaleerde toediening vooral veroorzaakt door absorptie van het geïnhaleerde deel van de dosis die wordt afgegeven aan de longen.

Distributie

Na intraveneuze toediening worden zowel fluticasonfuroaat als vilanterol uitgebreid gedistribueerd, met gemiddelde distributievolumes bij steady state van respectievelijk 661 l en 165 l.

Zowel fluticasonfuroaat als vilanterol heeft een lage binding met rode bloedcellen. De *in-vitro*-plasma-eiwitbinding in humaan plasma van fluticasonfuroaat en vilanterol was hoog, gemiddeld respectievelijk >99,6% en 93,9%. Er was geen verlaging van de mate van *in-vitro*-plasma-eiwitbinding bij proefpersonen met een nier- of leverfunctiestoornis.

Fluticasonfuroaat en vilanterol zijn substraten van P-glycoproteïne (P-gp). Het wordt echter onwaarschijnlijk geacht dat de gelijktijdige toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol en P-gp-remmers de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat of vilanterol zal wijzigen, omdat beide goed geabsorbeerde moleculen zijn.

Biotransformatie

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens worden de belangrijkste metaboliseringsroutes van zowel fluticasonfuroaat als vilanterol bij mensen primair gemedieerd door CYP3A4.

Fluticasonfuroaat wordt primair gemetaboliseerd door hydrolyse van de S-fluoromethyl-carbothioaatgroep tot metabolieten met een aanzienlijk verminderde corticosteroïdactiviteit. Vilanterol wordt primair gemetaboliseerd door O-dealkylatie tot een reeks metabolieten met een aanzienlijk verminderde β_1 - en β_2 -agonistactiviteit.

Eliminatie

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.

In een onderzoek met radiolabeling bij mensen werd na orale toediening vilanterol voornamelijk geëlimineerd door metabolisering, gevolgd door excretie van de radioactieve dosis waarbij ongeveer 70% van de metabolieten in de urine en ongeveer 30% in de feces werd uitgescheiden. De schijnbare plasma-eliminatiehalfwaardetijd van vilanterol na een enkele geïnhaleerde toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol was gemiddeld 2,5 uur. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van vilanterol, zoals vastgesteld na herhaalde toediening van geïnhaleerde doses vilanterol van 25 microgram, bedraagt 16,0 uur bij patiënten met astma en 21,3 uur bij patiënten met COPD.

Pediatrische patiënten

Bij adolescenten (12 jaar of ouder) zijn er geen aanbevolen dosisaanpassingen.

De farmacokinetiek van fluticasonfuroaat/vilanterol is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld.

Speciale groepen

Ouderen (> 65 jaar)

De effecten van leeftijd op de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat en vilanterol werden bepaald in fase III-onderzoeken naar COPD en astma. Er was geen bewijs dat leeftijd (12-84) de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat en vilanterol bij proefpersonen met astma beïnvloedde.

Er was geen bewijs dat leeftijd de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat bij proefpersonen met COPD beïnvloedde, maar er was wel een toename (37%) van de $AUC_{(0-24)}$ van vilanterol bij het geobserveerde leeftijdsbereik van 41 tot 84 jaar. Voor een oudere proefpersoon (leeftijd van 84 jaar) met een laag lichaamsgewicht (35 kg) wordt voorspeld dat de $AUC_{(0-24)}$ 35% hoger is dan de populatieschatting (proefpersoon met COPD van 60 jaar oud en met een lichaamsgewicht van 70 kg), terwijl de C_{max} onveranderd was. Deze verschillen zijn waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Bij proefpersonen met astma en proefpersonen met COPD zijn er geen aanbevolen dosisaanpassingen.

Nierfunctiestoornis

Een klinisch-farmacologisch onderzoek naar fluticasonfuroaat/vilanterol toonde aan dat een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) niet leidde tot een significant hogere blootstelling aan fluticasonfuroaat of vilanterol of tot duidelijker systemische effecten van corticosteroiden of bèta₂-agonisten in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

De effecten van hemodialyse zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Na herhaalde dosering van fluticasonfuroaat/vilanterol gedurende 7 dagen was er een toename van de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat (tot een verdrievoudiging zoals gemeten door de $AUC_{(0-24)}$) bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, B of C) in vergelijking met gezonde proefpersonen. De toename van de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B; fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram) ging gepaard met een verlaging van gemiddeld 34% in serumcortisol in vergelijking met gezonde proefpersonen. De naar dosis genormaliseerde systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat was vergelijkbaar bij proefpersonen met een matige en proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C).

Na herhaalde toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol gedurende 7 dagen was er geen significante toename van de systemische blootstelling aan vilanterol (C_{max} en AUC) bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, B of C).

Er waren geen klinisch relevante effecten van de combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol op bèta-adrenerge systemische effecten (hartslag of serumkalium) bij proefpersonen met een lichte of matige leverfunctiestoornis (vilanterol, 22 microgram) of met een ernstige leverfunctiestoornis (vilanterol, 12,5 microgram) in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Andere speciale populaties

Bij proefpersonen met astma waren de schattingen van de $AUC_{(0-24)}$ voor proefpersonen uit Oost-Azië, Japan en Zuidoost-Azië (12-13% van de proefpersonen) gemiddeld 33% tot 53% hoger dan bij andere raciale groepen. Er was echter geen bewijs dat de hogere systemische blootstelling bij deze populatie gepaard ging met een groter effect op de urinaire cortisolsecretie gedurende 24 uur. Gemiddeld wordt voor deze proefpersonen van Aziatische afkomst de C_{max} van vilanterol voorspeld als 220 tot 287% hoger en de $AUC_{(0-24)}$ als vergelijkbaar met die van proefpersonen uit andere raciale groepen. Er was echter geen bewijs dat deze hogere C_{max} van vilanterol leidde tot klinisch significante effecten op de hartslag.

Bij proefpersonen met COPD waren de schattingen van de AUC₍₀₋₂₄₎ voor proefpersonen uit Oost-Azië, Japan en Zuidoost-Azië (13-14% van de proefpersonen) gemiddeld 23% tot 30% hoger in vergelijking met blanke proefpersonen. Er was echter geen bewijs dat de hogere systemische blootstelling bij deze populatie gepaard ging met een groter effect op de urinaire cortisolsecretie gedurende 24 uur. Er was geen effect van ras op de farmacokinetische parameterschattingen van vilanterol bij proefpersonen met COPD.

Geslacht, gewicht en BMI

Er was geen bewijs dat geslacht, gewicht of BMI (body mass index) de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat beïnvloedt op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens uit fase III-onderzoek met 1.213 proefpersonen met astma (712 vrouwen) en 1.225 proefpersonen met COPD (392 vrouwen).

Er was geen bewijs dat geslacht, gewicht of BMI de farmacokinetiek van vilanterol beïnvloedt op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens van 856 proefpersonen met astma (500 vrouwen) en 1.091 proefpersonen met COPD (340 vrouwen).

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht, gewicht of BMI.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische en toxicologische effecten die zijn waargenomen bij fluticasonfuroaat of vilanterol in niet-klinische onderzoeken waren dezelfde die normaal in verband worden gebracht met glucocorticoïden of bèta₂-agonisten. Toediening van fluticasonfuroaat in combinatie met vilanterol leidde niet tot een significante nieuwe toxiciteit.

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 vergelijkbaar met die bij de maximaal aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Vilanteroltrifenataat

In genetische toxiciteitsonderzoeken waren vilanterol (als alfa-fenylcinnamaat) en trifenylnazijnzuur 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 2 of 30 keer groter waren dan de maximale aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Reproductietoxiciteit

Fluticasonfuroaat

De effecten die werden waargenomen na toediening via inhalatie van fluticasonfuroaat in combinatie met vilanterol bij ratten waren vergelijkbaar met de effecten die werden gezien met alleen 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 ongeveer 3 keer hoger waren dan die bij de maximale aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Vilanteroltrifenataat

Vilanteroltrifenataat was niet teratogeen bij ratten. Tijdens inhalatieonderzoeken bij konijnen veroorzaakte vilanteroltrifenataat effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten die zijn waargenomen bij andere bèta₂-agonisten (gespleten verhemelte, opening van de oogleden, sternebrale fusie en kromming/malrotatie van de ledematen). Wanneer het subcutaan werd toegediend waren er geen effecten bij blootstellingsniveaus die 84 keer hoger waren dan die bij de maximale aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Noch fluticasonfuroaat noch vilanteroltrifenataat had bijwerkingen met betrekking tot de vruchtbaarheid of de pre- of 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 25°C. Als de inhalator in de koelkast wordt bewaard, laat hem dan gedurende ten minste één uur voor gebruik weer op kamertemperatuur komen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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 inhalator bestaat uit een lichtgrijs hoofddeel, een gele beschermkap van het mondstuk en een dosisteller, verpakt in een bakje van laminaatfolie dat een zakje silicagel (als droogmiddel) bevat. Het bakje is afgesloten met een afpelbare afsluiting van folie.

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 strips van aluminiumlaminaatfolie met 14 of 30 doses.

Verpakkingsgrootten: inhalators met 14 of 30 doses. Multiverpakking met 3 inhalators met elk 30 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2013
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2018

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>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 184 microgram /22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere enkelvoudige inhalatie biedt een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 184 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 200 microgram fluticasonfuroaat en 25 microgram vilanterol (als trifenataat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld
(Inhalatiepoeder).

Wit poeder in een lichtgrijze inhalator met een gele beschermkap van het mondstuk en een dosisteller.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Relvar Ellipta is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar oud voor wie het gebruik van een gecombineerd geneesmiddel (langwerkende bèta₂-agonist en inhalatiecorticosteroïde) geschikt is:

- patiënten bij wie de astma onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroïden en geïnhaleerde kortwerkende bèta₂-agonisten 'naar behoefte'
- patiënten bij wie de astma reeds voldoende onder controle is met zowel een inhalatiecorticosteroïde als een geïnhaleerde langwerkende bèta₂-agonist

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Astma

Patiënten met astma moeten de sterkte van Relvar Ellipta voorgeschreven krijgen waarin de dosis fluticasonfuroaat (FF) passend is bij de ernst van hun aandoening. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat bij patiënten met astma, fluticasonfuroaat (FF) 100 microgram eenmaal daags ongeveer vergelijkbaar is met fluticasonpropionaat (FP) 250 microgram tweemaal daags, terwijl FF 200 microgram eenmaal daags ongeveer vergelijkbaar is met FP 500 microgram tweemaal daags.

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Een startdosering van één inhalatie Relvar Ellipta 92/22 microgram eenmaal daags dient te worden overwogen voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die een lage tot gemiddelde dosis geïnhaleerde corticosteroïden nodig hebben in combinatie met een langwerkende bèta₂-agonist. Als bij

patiënten niet voldoende controle wordt bereikt met Relvar Ellipta 92/22 microgram, kan de dosis worden verhoogd tot 184/22 microgram, wat een extra verbetering van de astmacontrole kan bieden.

Patiënten dienen regelmatig opnieuw te worden beoordeeld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, zodat de sterkte van fluticasonfuroaat/vilanterol die zij krijgen optimaal blijft; deze mag alleen worden gewijzigd op medisch advies. De dosis moet worden getitreerd naar de laagste dosis waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt behouden.

Relvar Ellipta 184/22 microgram dient te worden overwogen voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die een hogere dosis geïnhaleerde corticosteroiden nodig hebben in combinatie met een langwerkende bèta₂-agonist.

Patiënten ervaren doorgaans een verbetering van de longfunctie binnen 15 minuten na het inhaleren van Relvar Ellipta.

De patiënt dient echter verteld te worden dat een regelmatig dagelijks gebruik noodzakelijk is om de astmasymptomen onder controle te houden en dat het gebruik moet worden voortgezet zelfs wanneer hij/zij geen symptomen heeft.

Als symptomen optreden in de periode tussen doseringen dient een geïnhaleerde, kortwerkende bèta₂-agonist te worden genomen voor directe verlichting.

De maximale aanbevolen dosering is Relvar Ellipta 184/22 microgram eenmaal daags.

Kinderen jonger dan 12 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Relvar Ellipta bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld voor de indicatie astma.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Speciale populaties

Ouderen (>65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze populatie (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Onderzoeken bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis toonden een verhoging van de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat (zowel C_{max} als AUC) (zie rubriek 5.2).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met een leverfunctiestoornis die een groter risico lopen op systemische bijwerkingen die verband houden met corticosteroiden.

Voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis is de maximale dosis 92/22 microgram (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Relvar Ellipta is uitsluitend bestemd voor inhalatie.

Het moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

De uiteindelijke beslissing over toediening 's avonds of 's ochtends moet worden overgelaten aan de arts.

Indien een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd worden genomen.

Als de inhalator in de koelkast wordt bewaard, dan moet deze gedurende ten minste één uur voor toediening op kamertemperatuur kunnen komen.

Wanneer de inhalator voor het eerst wordt gebruikt, hoeft niet gecontroleerd te worden of die goed werkt. De inhalator hoeft ook niet op een speciale wijze geprepareerd te worden voor gebruik. De onderstaande stapsgewijze instructies moeten gevolgd worden.

De Ellipta-inhalator is verpakt in een bakje samen met een zakje met droogmiddel om vochtigheid tegen te gaan. 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 uit het 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.

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

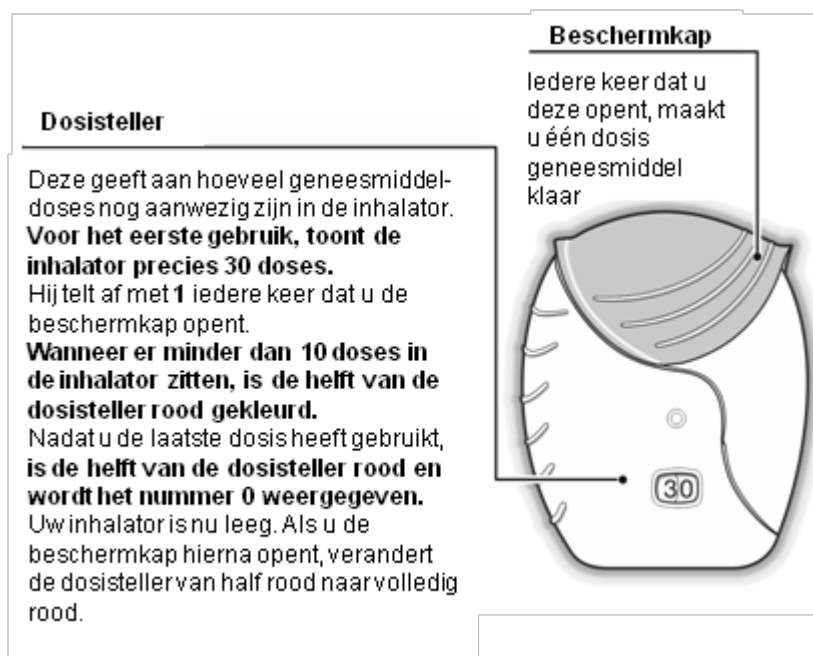
De hieronder weergegeven stapsgewijze instructies voor de Ellipta-inhalator met 30 doses (voorraad voor 30 dagen) gelden ook voor de Ellipta-inhalator met 14 doses (voorraad voor 14 dagen).

Instructies voor gebruik

1. Lees dit voordat u begint

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.



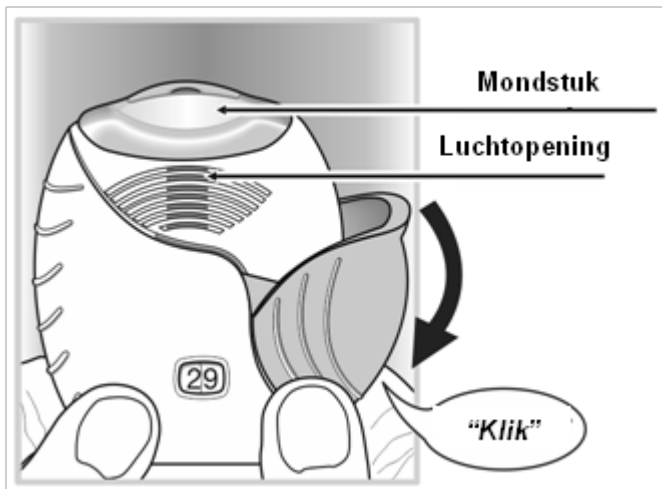
2. Hoe wordt een dosis klaargemaakt?

Open de beschermkap wanneer u gereed bent om een dosis te inhaleren. **De inhalator niet schudden.**

Schuif de beschermkap naar beneden tot u een '**klik**' hoort.

Het 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 een apotheker voor advies.



3. Hoe wordt het geneesmiddel geïnhaleerd?

Houd de inhalator bij uw mond vandaan en adem zo diep mogelijk uit.

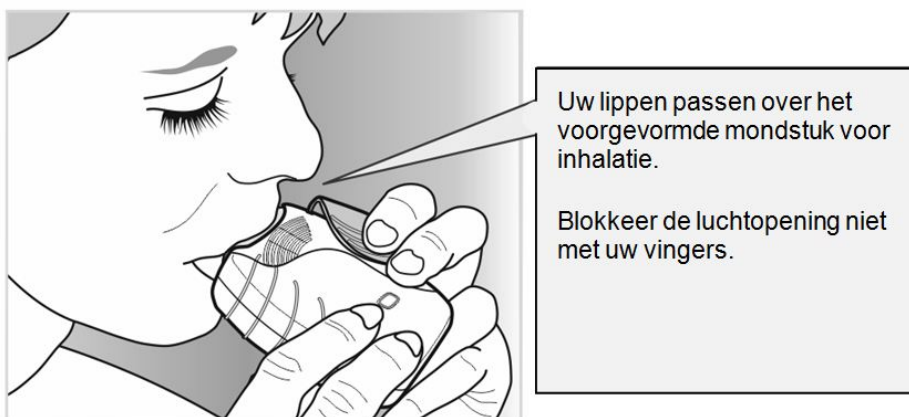
Niet uitademen in de inhalator.

Plaats het mondstuk tussen uw lippen en sluit uw lippen er stevig omheen.

Blokkeer de luchtopening niet met uw vingers.

Adem eenmaal lang, gelijkmatig en diep in. Houd uw adem vervolgens zo lang mogelijk in (ten minste 3-4 seconden).

- Haal de inhalator uit uw mond.
- Adem langzaam en rustig uit.



Het kan zijn dat u het geneesmiddel niet proeft of voelt, zelfs als u de inhalator op de juiste manier gebruikt.

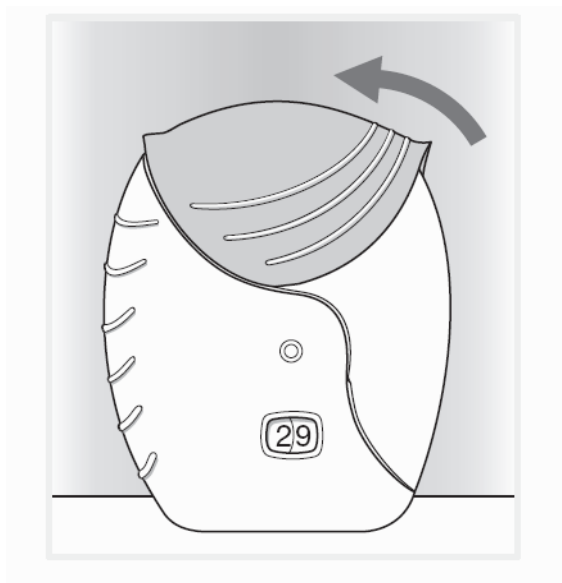
Als u het mondstuk wilt schoonmaken, gebruik dan een **droog doekje voordat** u de beschermkap sluit.

4. Sluit de inhalator en spoel uw mond

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

Spoel uw mond met water nadat u de inhalator heeft gebruikt en slik het niet in.

Hierdoor wordt het minder waarschijnlijk dat u een pijnlijke mond of keel als bijwerking krijgt.



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

Verslechtering van de ziekte

Fluticasonfuroaat/vilanterol mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen, waarvoor een kortwerkende bronchusverwijder nodig is. Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen wijst op een verslechtering van de controle en patiënten dienen dan beoordeeld te worden door een arts.

Patiënten moeten niet stoppen met de behandeling met fluticasonfuroaat/vilanterol voor astma zonder toezicht door een arts, omdat symptomen kunnen terugkomen na staken van de behandeling.

Astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling met fluticasonfuroaat/vilanterol. Aan patiënten moet worden gevraagd door te gaan met de behandeling, maar wel een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle gebracht worden of verergeren na het begin van de behandeling met Relvar Ellipta.

Paradoxaal bronchospasme

Een paradoxaal bronchospasme kan optreden met een directe toename van piepen na toediening. Dit moet direct worden behandeld met een kortwerkende geïnhaleerde bronchusverwijder. Gebruik van Relvar Ellipta moet direct worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een andere behandeling worden ingesteld.

Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten zoals hartritmestoornissen, bijv. supraventriculaire tachycardie en extrasystolen kunnen worden waargenomen bij sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder Relvar Ellipta. In een placebogecontroleerd onderzoek bij personen met een matige COPD en een voorgeschiedenis van, of een toegenomen risico op cardiovasculaire aandoeningen, was er geen toename in het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten die fluticasonfuroaat/vilanterol kregen in vergelijking met placebo (zie rubriek

5.1). Er is echter voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluticasonfuroaat/vilanterol door patiënten met een ernstige hart- en vaataandoening, of met afwijkingen in het hartritme, thyrotoxicose of niet gecorrigeerde hypokaliëmie of door patiënten met een predispositie voor lage serum-kaliumwaarden.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis moet de dosis van 92/22 microgram worden gebruikt en zij 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 lange perioden worden voorgeschreven. De kans op het optreden van deze effecten is veel kleiner dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn onder andere Cushing-syndroom, Cushingoïde gelaatstrekken, bijniersuppressie, afname van minerale botdichtheid, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom en, zeldzamer, een aantal psychische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen).

Fluticasonfuroaat/vilanterol moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met longtuberculose of bij patiënten met chronische of onbehandelde infecties.

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 chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Hyperglykemie

Er is melding gemaakt van verhoogde bloedglucosewaarden bij diabetespatiënten en hiermee moet rekening worden gehouden wanneer het middel wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

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-klasseverschillen 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.

Pneumonie bij patiënten met astma

Bij een hogere dosis kwam pneumonie vaak voor bij patiënten met astma. De incidentie van pneumonie was bij patiënten met astma die fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram gebruikten in aantallen hoger dan bij patiënten die fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram of placebo kregen (zie rubriek 4.8). Er werden geen risicofactoren vastgesteld.

Hulpstoffen

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/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 verzwakken of tegenwerken. Het gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bèta₂-adrenerge receptorantagonisten dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn voor het gebruik ervan.

Interactie met CYP3A4-remmers

Fluticasonfuroaat en vilanterol worden beide snel geklaard door uitgebreid 'first-passmetabolisme' gemedieerd door het leverenzym CYP3A4.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir, cobicistat-bevattende middelen), omdat de mogelijkheid van toegenomen systemische blootstelling aan zowel fluticasonfuroaat als vilanterol bestaat. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het toegenomen risico op systemische corticosteroïdbijwerkingen; in dit geval moeten patiënten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdbijwerkingen. Een CYP3A4-geneesmiddelinteractieonderzoek met herhaalde doses werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen met de combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol (184/22 microgram) en de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg). Gelijktijdige toediening verhoogde de gemiddelde AUC₍₀₋₂₄₎ en C_{max} van fluticasonfuroaat met respectievelijk 36% en 33%. De toegenomen 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 de hartslag, bloedkalium of het QTcF-interval.

Interactie met P-glycoproteïneremmers

Fluticasonfuroaat en vilanterol zijn beide substraten van P-glycoproteïne (P-gp). Een klinisch farmacologisch onderzoek bij gezonde proefpersonen met gelijktijdige toediening van vilanterol en de krachtige P-gp- en matige CYP3A4-remmer verapamil toonde geen significant effect op de farmacokinetiek van vilanterol. Klinische farmacologische onderzoeken met een specifieke P-gp-remmer en fluticasonfuroaat zijn niet uitgevoerd.

Sympathicomimetische geneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetische geneesmiddelen (alleen of als onderdeel van een combinatiebehandeling) kan de bijwerkingen van fluticasonfuroaat/vilanterol versterken. Relvar Ellipta moet niet worden gebruikt in combinatie met andere langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten of geneesmiddelen die langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten bevatten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij blootstellingsniveaus die niet klinisch relevant zijn (zie rubriek 5.3). Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van fluticasonfuroaat en vilanteroltrifenataat bij zwangere vrouwen.

De toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol aan zwangere vrouwen moet alleen worden overwogen wanneer het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van fluticasonfuroaat of vilanteroltrifenataat en/of hun metabolieten in de moedermelk. Andere corticosteroiden en bèta₂-agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met fluticasonfuroaat/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 vruchtbaarheidsgegevens bij mensen. Uit dieronderzoek is geen effect van fluticasonfuroaat/vilanteroltrifenataat op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Fluticasonfuroaat of 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

Er werden gegevens uit grootschalige klinische onderzoeken naar astma en COPD gebruikt om de frequentie te bepalen van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met fluticasonfuroaat/vilanterol. In het klinische ontwikkelingsprogramma voor astma werden in totaal 7.034 patiënten opgenomen in een geïntegreerde beoordeling van bijwerkingen. In het klinische ontwikkelingsprogramma voor COPD werden in totaal 6.237 proefpersonen opgenomen in een geïntegreerde beoordeling van bijwerkingen.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij gebruik van fluticasonfuroaat en vilanterol waren hoofdpijn en nasofaryngitis. Met uitzondering van pneumonie en botbreuken was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar bij patiënten met astma en patiënten met COPD. Tijdens klinische onderzoeken werden pneumonie en botbreuken vaker gezien bij patiënten met COPD.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse en mate van voorkomen (frequentie) opgesomd. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking(en)	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie* Bovenste luchtweginfectie Bronchitis Griep Candidiasis van de mond en de keel	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie, angio-oedeem, rash en urticaria	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Soms
Psychische stoornissen	Angst	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor	Zeer vaak Zelden
Oogaandoeningen	Wazig zien (zie rubriek 4.4)	Soms
Hartaandoeningen	Extrasystolen Hartkloppingen Tachycardie	Soms Zelden Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis Paradoxaal bronchospasme Orofaryngeale pijn Sinusitis Faryngitis Rhinitis Hoesten Dysfonie	Zeer vaak Zelden Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie Rugpijn Botbreuken** Spierspasmen	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vaak

*,** Zie onder “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

**Pneumonie* (zie rubriek 4.4)

In een geïntegreerde analyse van de twee één jaar durende replicatieonderzoeken bij matige tot ernstige COPD (gemiddelde voorspelde post-bronchodilatatoire screening FEV₁ van 45%, standaarddeviate (SD) 13%) met een exacerbatie in het voorgaande jaar (n = 3.255), was het aantal pneumoniemeldingen per 1.000 patiëntjaren 97,9 in de groep met FF/VI 184/22, 85,7 in de groep met FF/VI 92/22 en 42,3 in de groep met

VI 22. Voor ernstige pneumonie bedroeg het overeenkomende aantal gebeurtenissen per 1.000 patiëntenjaren respectievelijk 33,6, 35,5 en 7,6. Voor matig-ernstige pneumonie bedroeg het overeenkomende aantal gebeurtenissen per 1.000 patiëntenjaren respectievelijk 35,1 voor FF/VI 184/22, 42,9 voor FF/VI 92/22 en 12,1 voor VI 22. Tot slot bedroeg het aantal fatale pneumonieën, gecorrigeerd voor blootstelling, respectievelijk 8,8 voor FF/VI 184/22 versus 1,5 voor FF/VI 92/22 en 0 voor VI 22.

In een placebogecontroleerd onderzoek (SUMMIT) bij personen met matige COPD (gemiddelde percentage post-bronchodilatatoire screening FEV₁ van 60%, SD 6%) met een voorgeschiedenis van, of een toegenomen risico op cardiovasculaire aandoeningen, was de incidentie van pneumonie met FF/VI, FF, VI en placebo respectievelijk: bijwerkingen (6%, 5%, 4%, 5%); ernstige bijwerkingen (3%, 4%, 3%, 3%); beoordeeld op overlijdens door pneumonie ten gevolge van de behandeling (0,3%; 0,2%; 0,1%; 0,2%); de percentages gecorrigeerd naar blootstelling (per 1.000 behandeljaren) bedroegen respectievelijk: bijwerkingen (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); ernstige bijwerkingen (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); beoordeeld op overlijdens door pneumonie ten gevolge van de behandeling (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

In een geïntegreerde analyse van 11 onderzoeken naar astma (7.034 patiënten) was de incidentie van pneumonie per 1.000 patiëntenjaren 18,4 voor FF/VI 184/22 versus 9,6 voor FF/VI 92/22 en 8,0 in de placebogroep.

**Botbreuken

In twee replicatieonderzoeken van 12 maanden met in totaal 3.255 patiënten met COPD was de algehele incidentie van botbreuken laag in alle behandelgroepen, met een hogere incidentie in alle groepen met Relvar Ellipta (2%) in vergelijking met de groep met vilanterol 22 microgram (<1%). Hoewel er meer botbreuken waren in de groepen met Relvar Ellipta dan in de groep met vilanterol 22 microgram, traden botbreuken waarmee het gebruik van corticosteroiden normaal gesproken gepaard gaat (bijv. ruggenmergcompressie-/thoracolumbale tussenwervelbreuken, heup- en heupkombreuken) op in <1% van de behandelarmen op Relvar Ellipta en vilanterol.

Voor het SUMMIT onderzoek was de incidentie van alle gevallen van breuken met FF/VI, FF, VI en placebo 2% in elke behandelarm; voor breuken die vaak worden geassocieerd met ICS-gebruik was dit minder dan 1% in elke behandelarm. De voor blootstelling gecorrigeerde getallen (per 1.000 behandeljaren) voor alle gevallen van breuken bedroegen respectievelijk 13,6; 12,8; 13,2 en 11,5; voor breuken die vaak worden geassocieerd met ICS-gebruik was dit respectievelijk 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

In een geïntegreerde analyse van 11 onderzoeken naar astma (7.034 patiënten), was de incidentie van botbreuken <1% en hielden de botbreuken meestal verband met trauma.

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

Klachten en symptomen

Een overdosis fluticasonfuroaat/vilanterol kan klachten en symptomen veroorzaken die zijn toe te schrijven aan de werking van de afzonderlijke bestanddelen, waaronder klachten en symptomen die gezien worden bij overdosering van andere bèta₂-agonisten en die consistent zijn met bekende effecten van de klasse van geïnhaleerde corticosteroiden (zie rubriek 4.4).

Behandeling

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

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

De verdere behandeling dient plaats te vinden 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 corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinergica, ATC-code: R03AK10.

Werkingsmechanisme

Fluticasonfuroaat en vilanterol vertegenwoordigen twee klassen geneesmiddelen (een synthetische corticosteroïde en een selectieve, langwerkende bèta₂-receptoragonist).

Farmacodynamische effecten

Fluticasonfuroaat

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

Vilanteroltrifenataat

Vilanteroltrifenataat is een selectieve, langwerkende bèta₂-adrenerge agonist (LABA). De farmacologische effecten van bèta₂-adrenoreceptoragonisten, waaronder vilanteroltrifenataat, zijn in ieder geval gedeeltelijk toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylaacyclase, 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 hypergevoeligheid uit cellen, met name uit mestcellen.

Moleculaire interacties treden op tussen corticosteroiden en LABA's, waardoor steroïden het bèta₂-receptor gen activeren, waardoor het aantal en de gevoeligheid van de receptoren toeneemt en LABA's de glucocorticoidreceptor klaarmaken voor steroïde-afhankelijke activering en celkerntranslocatie versterken. Deze synergistische interacties worden weerspiegeld in een verhoogde ontstekingsremmende activiteit, die *in vitro* en *in vivo* is aangetoond bij een scala aan ontstekingscellen die relevant zijn voor de pathofysiologie van zowel astma als COPD. In perifere mononucleaire bloedcellen van personen met COPD werd een groter anti-inflammatoir effect waargenomen bij de combinatie van fluticasonfuroaat/vilanterol dan bij alleen fluticasonfuroaat in concentraties die worden bereikt met klinische doseringen. Het toegenomen anti-inflammatoire effect van de LABA-component was gelijk aan dat, wat wordt bereikt met andere ICS/LABA-combinaties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

Drie gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-onderzoeken (HZA106827, HZA106829 en HZA106837) met een verschillende duur beoordeelden de veiligheid en werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol bij volwassen en adolescentie patiënten met aanhoudende astma. Alle proefpersonen gebruikten een ICS (geïnhaleerde corticosteroïde) met of zonder LABA gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan bezoek 1. In HZA106837 hadden alle patiënten in het jaar voorafgaand aan bezoek 1 ten minste één exacerbatie gehad waarvoor behandeling nodig was met orale corticosteroïden. De studieduur van HZA106827 was 12 weken en beoordeelde de werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram [n=201] en FF 92 microgram [n=205] in vergelijking met placebo [n=203], die alle eenmaal daags werden toegediend. De studieduur van HZA106829 was 24 weken en beoordeelde de werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram [n=197] en FF 184 microgram [n=194], beide eenmaal daags toegediend, in vergelijking met FP 500 microgram tweemaal daags [n=195].

In HZA106827/HZA106829 waren de coprimaire werkzaamheidseindpunten verandering t.o.v. baseline in de dal- FEV_1 (voorafgaand aan bronchusverwijder en toediening) tijdens een bezoek aan de kliniek aan het eind van de behandelperiode bij alle proefpersonen, en de gewogen gemiddelde seriële FEV_1 gedurende 0-24 uur na toediening in een subset proefpersonen aan het einde van de behandelperiode. Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur waarin geen noodmedicatie nodig was tijdens de behandeling, was een secundair eindpunt met onderscheidend vermogen. Resultaten voor de primaire en de belangrijkste secundaire eindpunten in deze onderzoeken worden beschreven in tabel 1.

Tabel 1 - Resultaten van de primaire en de belangrijkste secundaire eindpunten in HZA106827 en HZA106829

Onderzoeksnr.	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 eenmaal daags vs. FF 184 eenmaal daags	FF/VI 184/22 eenmaal daags vs. FP 500 tweemaal daags	FF/VI 92/22 eenmaal daags vs. FF 92 eenmaal daags	FF/VI 92/22 eenmaal daags vs. placebo eenmaal daags
Verandering t.o.v. baseline in dal-FEV_1, laatst gemeten waarde als eindpunt (Last Observation Carried Forward, LOCF)				
Behandelverschil	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-waarde	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95% BI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Gewogen gemiddelde seriële FEV_1 gedurende 0-24 uur na dosering				
Behandelverschil	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-waarde	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95% BI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur zonder noodmedicatie				
Behandelverschil	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P-waarde	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95% BI)	(4,9, 18,4)	(-0,4, 13,1)	(4,3, 16,8)	(13,0, 25,6)
Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur zonder symptomen				
Behandelverschil	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P-waarde	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95% BI)	(2,0, 14,8)	(-1,6, 11,3)	(6,2, 18,1)	(12,0, 23,9)
Verandering t.o.v. baseline in de expiratoire piekstroom 's ochtends				
Behandelverschil	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P-waarde	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% BI)	(22,3, 41,7)	(24,8, 41,1)	(7,9, 21,3)	(26,5, 40,0)
Verandering t.o.v. baseline in de expiratoire piekstroom 's middags en 's avonds				
Behandelverschil	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P-waarde	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% BI)	(22,5, 38,9)	(18,0, 34,3)	(5,8, 18,8)	(21,7, 34,8)

*FF/VI = fluticasonfuroaat/vilanterol

De behandelduur in HZA106837 was variabel (van minimaal 24 weken tot maximaal 76 weken, waarbij de meerderheid van de patiënten ten minste 52 weken werd behandeld). In HZA106837 werden de patiënten gerandomiseerd naar gebruik van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram [n=1.009] of FF 92 microgram [n=1.010], beide eenmaal daags toegediend. In HZA106837 was het primaire eindpunt tijd tot eerste ernstige astma-exacerbatie. Een ernstige astma-exacerbatie werd gedefinieerd als verslechtering van de astma waarvoor het gebruik van systemische corticosteroiden gedurende ten minste 3 dagen nodig was, of een ziekenhuisopname of bezoek aan de eerste hulp vanwege astma waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren. De gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline in dal-FEV₁ werd ook beoordeeld als een secundair eindpunt.

In HZA106837 was het risico van een ernstige astma-exacerbatie bij patiënten die fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram kregen verminderd met 20% in vergelijking met gebruik van alleen FF 92 microgram (hazardratio 0,795, p=0,036; 95% BI 0,642; 0,985). Het aantal ernstige astma-exacerbaties per patiënt per jaar was 0,19 in de groep met FF 92 microgram (ongeveer 1 elke 5 jaar) en 0,14 in de groep met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram (ongeveer 1 elke 7 jaar). De ratio van de exacerbatiefrequentie voor fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram versus FF 92 microgram was 0,755 (95% BI 0,603; 0,945). Dit duidt op een verlaging met 25% van het aantal ernstige astma-exacerbaties bij proefpersonen die behandeld werden met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram in vergelijking met de proefpersonen die behandeld werden met FF 92 microgram (p=0,014). Het bronchusverwijdende effect van fluticasonfuroaat/vilanterol gedurende 24 uur bleef bestaan tijdens een behandelperiode van 1 jaar, zonder bewijs van werkzaamheidsverlies (geen tachyfylixie). Fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram toonde consistent verbeteringen van 83 ml tot 95 ml in dal-FEV₁ in week 12, 36 en 52 en op het eindpunt van de studie in vergelijking met FF 92 microgram (p<0,001 95% BI 52; 126 ml op eindpunt). Bij 44% van de patiënten in de groep met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram was een goede controle bereikt (ACQ7 ≤0,75) aan het eind van de behandeling, tegenover 36% van de proefpersonen in de groep met FF 92 microgram (p<0,001; 95% BI 1,23; 1,82).

Onderzoeken versus salmeterol/fluticasonpropionaat-combinaties

In een onderzoek van 24 weken (HZA113091) bij volwassen en adolescente patiënten met ongecontroleerde aanhoudende astma toonde zowel fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram eenmaal daags 's avonds als salmeterol/FP 50/250 microgram tweemaal daags verbeteringen in de longfunctie t.o.v. baseline. De gecorrigeerde gemiddelde verhogingen bij behandeling t.o.v. baseline in gewogen gemiddelde FEV₁ gedurende 0-24 uur met 341 ml (fluticasonfuroaat/vilanterol) en 377 ml (salmeterol/FP) toonden voor beide behandelingen een algehele verbetering van de longfunctie na 24 uur. Het gecorrigeerde gemiddelde behandelverschil van -37 ml tussen de groepen was niet statistisch significant (p=0,162). Voor dal-FEV₁ bereikten proefpersonen in de fluticasonfuroaat/vilanterolgroep een LS gemiddelde verandering t.o.v. de baseline van 281 ml en de proefpersonen in de salmeterol/FP-groep bereikten een verandering van 300 ml (het gecorrigeerde gemiddelde verschil van -19 ml (95% BI: -0,073; 0,034) was statistisch niet significant (p=0,485)).

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van 24 weken met een parallelle groep (201378) is uitgevoerd om non-inferioriteit aan te tonen (waarbij een marge van -100 ml voor dal-FEV₁ werd gehanteerd) van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 eenmaal daags ten opzichte van salmeterol/FP 50/250 tweemaal daags bij volwassen en adolescente patiënten met goed gecontroleerde astma na 4 weken behandeling met open-label salmeterol/FP 50/250 tweemaal daags (n=1.504). Bij personen die waren gerandomiseerd op eenmaal daags FF/VI bleef de longfunctie vergelijkbaar met die bij personen die waren gerandomiseerd op tweemaal daags salmeterol/FP [verschil in dal-FEV₁ van +19 ml (95% BI: -11, 49)].

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken versus salmeterol/FP of versus andere ICS/LABA-combinaties uitgevoerd om de effecten op astma-exacerbaties goed te vergelijken.

Monotherapie met fluticasonfuroaat

Een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken (FFA112059) beoordeelde de veiligheid en werkzaamheid van FF 92 microgram eenmaal daags [n=114] en FP 250 microgram tweemaal daags [n=114] versus placebo [n=115] bij volwassen en adolescente patiënten met aanhoudende

astma. Alle proefpersonen moesten een stabiele dosis van een ICS gebruiken gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek 1 (screeningsbezoek), en het gebruik van LABA's was niet toegestaan in de 4 weken voorafgaand aan bezoek 1. Het primaire werkzaamheidseindpunt was verandering t.o.v. baseline in de dal-FEV₁ (voorafgaand aan bronchusverwijder en toediening) tijdens een bezoek aan de kliniek aan het eind van de behandelperiode. Verandering t.o.v. baseline in het percentage perioden van 24 uur zonder noodmedicatie tijdens de behandelperiode van 24 weken was een onderscheidend secundair eindpunt. Op het tijdpunt van 24 weken verhoogden FF en FP de dal-FEV₁ met respectievelijk 146 ml (95% BI 36; 257 ml, p=0,009) en 145 ml (95% BI 33; 257 ml, p=0,011) in vergelijking met placebo. Zowel FF als FP verhoogde het percentage perioden van 24 uur zonder noodmedicatie met respectievelijk 14,8% (95% BI 6,9; 22,7; p<0,001) en 17,9% (95% BI 10,0; 25,7; p<0,001) versus placebo.

Allergeenprovocatieonderzoek

Het bronchusbeschermende effect van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram op de vroege en late astmatische respons op geïnhaleerde allergenen werd beoordeeld in een placebogecontroleerd vierweggekruist onderzoek met herhaalde toediening (HZA113126) bij patiënten met lichte astma. Patiënten werden gerandomiseerd naar fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram, FF 92 microgram, vilanterol 22 microgram of placebo eenmaal daags gedurende 21 dagen gevolgd door allergeenprovocatie 1 uur na de laatste dosis. Het allergeen was huisstofmijt, huidschilfers van katten of berkenpollen; de selectie werd gebaseerd op individuele screeningtests. Seriële FEV₁-metingen werden vergeleken met waarden van voor de allergeenprovocatie die waren verzameld na het inhaleren van zoutoplossing (baseline). De grootste effecten op de vroege astmatische respons werden over het geheel genomen gezien met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram in vergelijking met alleen FF 92 microgram of vilanterol 22 microgram. Zowel bij fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram als bij FF 92 microgram verdween de late astmatische respons nagenoeg in vergelijking met alleen vilanterol. Fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 microgram bood een significant grotere bescherming tegen door allergenen geïnduceerde bronchiale hyperreactiviteit dan monotherapieën met FF en vilanterol zoals beoordeeld op dag 22 met een metacholineprovocatie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Relvar Ellipta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid voor fluticasonfuroaat en vilanterol bij toediening door inhalatie als fluticasonfuroaat/vilanterol was gemiddeld respectievelijk 15,2% en 27,3%. De orale biologische beschikbaarheid van zowel fluticasonfuroaat als vilanterol was laag, gemiddeld respectievelijk 1,26% en <2%. Gezien deze lage orale biologische beschikbaarheid wordt de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat en vilanterol na geïnhaleerde toediening vooral veroorzaakt door absorptie van het geïnhaleerde deel van de dosis die wordt afgegeven aan de longen.

Distributie

Na intraveneuze toediening worden zowel fluticasonfuroaat als vilanterol uitgebreid gedistribueerd, met gemiddelde distributievolumes bij steady state van respectievelijk 661 l en 165 l. Zowel fluticasonfuroaat als vilanterol heeft een lage binding met rode bloedcellen. De *in-vitro*-plasma-eiwitbinding in humaan plasma van fluticasonfuroaat en vilanterol was hoog, gemiddeld respectievelijk >99,6% en 93,9%. Er was geen verlaging van de mate van *in-vitro*-plasma-eiwitbinding bij proefpersonen met een nier- of leverfunctiestoornis. Fluticasonfuroaat en vilanterol zijn substraten van P-glycoproteïne (P-gp). Het wordt echter onwaarschijnlijk geacht dat de gelijktijdige toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol en P-gp-remmers de systemische

blootstelling aan fluticasonfuroaat of vilanterol zal wijzigen, omdat beide goed geabsorbeerde moleculen zijn.

Biotransformatie

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens worden de belangrijkste metaboliseringsroutes van zowel fluticasonfuroaat als vilanterol bij mensen primair gemedieerd door CYP3A4.

Fluticasonfuroaat wordt primair gemetaboliseerd door hydrolyse van de S-fluoromethyl-carbothioaatgroep tot metabolieten met een aanzienlijk verminderde corticosteroidactiviteit. Vilanterol wordt primair gemetaboliseerd door O-dealkylatie tot een reeks metabolieten met een aanzienlijk verminderde β_1 - en β_2 -agonistactiviteit.

Eliminatie

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.

In een onderzoek met radiolabeling bij mensen werd na orale toediening vilanterol voornamelijk geëlimineerd door metabolisering, gevolgd door excretie van de radioactieve dosis waarbij ongeveer 70% van de metabolieten in de urine en ongeveer 30% in de feces werd uitgescheiden. De schijnbare plasma-eliminatiehalfwaardetijd van vilanterol na een enkele geïnhaleerde toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol was gemiddeld 2,5 uur. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van vilanterol, zoals vastgesteld na herhaalde toediening van geïnhaleerde doses vilanterol van 25 microgram, bedraagt 16,0 uur bij patiënten met astma en 21,3 uur bij patiënten met COPD.

Pediatische patiënten

Bij adolescenten (12 jaar of ouder) zijn er geen aanbevolen dosisaanpassingen.

De farmacokinetiek van fluticasonfuroaat/vilanterol is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van fluticasonfuroaat/vilanterol bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld.

Speciale groepen

Ouderen (> 65 jaar)

De effecten van leeftijd op de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat en vilanterol werden bepaald in fase III-onderzoeken naar COPD en astma. Er was geen bewijs dat leeftijd (12-84) de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat en vilanterol bij proefpersonen met astma beïnvloedde.

Bij proefpersonen met astma en proefpersonen met COPD zijn er geen aanbevolen dosisaanpassingen.

Nierfunctiestoornis

Een klinisch-farmacologisch onderzoek naar fluticasonfuroaat/vilanterol toonde aan dat een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) niet leidde tot een significant hogere blootstelling aan fluticasonfuroaat of vilanterol of tot duidelijker systemische effecten van corticosteroiden of β_2 -agonisten in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

De effecten van hemodialyse zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Na herhaalde dosering van fluticasonfuroaat/vilanterol gedurende 7 dagen was er een toename van de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat (tot een verdrievoudiging zoals gemeten door de $AUC_{(0-24)}$) bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, B of C) in vergelijking met gezonde proefpersonen. De toename van de systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B; fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 microgram) ging gepaard met een verlaging van gemiddeld 34% in serumcortisol in vergelijking met gezonde proefpersonen. De naar dosis genormaliseerde systemische blootstelling aan fluticasonfuroaat was vergelijkbaar bij proefpersonen met een matige en proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C).

Na herhaalde toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol gedurende 7 dagen was er geen significante toename van de systemische blootstelling aan vilanterol (C_{max} en AUC) bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, B of C).

Er waren geen klinisch relevante effecten van de combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol op bèta-adrenerge systemische effecten (hartslag of serumkalium) bij proefpersonen met een lichte of matige leverfunctiestoornis (vilanterol, 22 microgram) of met een ernstige leverfunctiestoornis (vilanterol, 12,5 microgram) in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Andere speciale populaties

Bij proefpersonen met astma waren de schattingen van de $AUC_{(0-24)}$ voor proefpersonen uit Oost-Azië, Japan en Zuidoost-Azië (12-13% van de proefpersonen) gemiddeld 33% tot 53% hoger dan bij andere raciale groepen. Er was echter geen bewijs dat de hogere systemische blootstelling bij deze populatie gepaard ging met een groter effect op de urinaire cortisolsecretie gedurende 24 uur. Gemiddeld wordt voor deze proefpersonen van Aziatische afkomst de C_{max} van vilanterol voorspeld als 220 tot 287% hoger en de $AUC_{(0-24)}$ als vergelijkbaar met die van proefpersonen uit andere raciale groepen. Er was echter geen bewijs dat deze hogere C_{max} van vilanterol leidde tot klinisch significante effecten op de hartslag.

Geslacht, gewicht en BMI

Er was geen bewijs dat geslacht, gewicht of BMI (body mass index) de farmacokinetiek van fluticasonfuroaat beïnvloedt op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens uit fase III-onderzoek met 1.213 proefpersonen met astma (712 vrouwen).

Er was geen bewijs dat geslacht, gewicht of BMI de farmacokinetiek van vilanterol beïnvloedt op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens van 856 proefpersonen met astma (500 vrouwen).

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht, gewicht of BMI.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische en toxicologische effecten die zijn waargenomen bij fluticasonfuroaat of vilanterol in niet-klinische onderzoeken waren dezelfde die normaal in verband worden gebracht met glucocorticoïden of bèta₂-agonisten. Toediening van fluticasonfuroaat in combinatie met vilanterol leidde niet tot een significante nieuwe toxiciteit.

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 vergelijkbaar met die bij de maximaal aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Vilanteroltrifenataat

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-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 2 of 30 keer groter waren dan de maximale aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Reproductietoxiciteit

Fluticasonfuroaat

De effecten die werden waargenomen na toediening via inhalatie van fluticasonfuroaat in combinatie met vilanterol bij ratten waren vergelijkbaar met de effecten die werden gezien met alleen 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 ongeveer 3 keer hoger waren dan die bij de maximale aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Vilanteroltrifenataat

Vilanteroltrifenataat was niet teratogeen bij ratten. Tijdens inhalatieonderzoeken bij konijnen veroorzaakte vilanteroltrifenataat effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten die zijn waargenomen bij andere bèta₂-agonisten (gespleten verhemelte, opening van de oogleden, sternebrale fusie en kromming/malrotatie van de ledematen). Wanneer het subcutaan werd toegediend waren er geen effecten bij blootstellingsniveaus die 84 keer hoger waren dan die bij de maximale aanbevolen dosis bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Noch fluticasonfuroaat noch vilanteroltrifenataat had bijwerkingen met betrekking tot de vruchtbaarheid of de pre- of 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 25°C. Als de inhalator in de koelkast wordt bewaard, laat hem dan gedurende ten minste één uur voor gebruik weer op kamertemperatuur komen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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 inhalator bestaat uit een lichtgrijs hoofddeel, een gele beschermkap van het mondstuk en een dosisteller, verpakt in een bakje van laminaatfolie dat een zakje silicagel (als droogmiddel) bevat. Het bakje is afgesloten met een afpelbare afsluiting van folie.

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 strips van aluminiumlaminaatfolie met 14 of 30 doses.

Verpakkingsgrootten: inhalators met 14 of 30 doses. Multiverpakking met 3 inhalators met elk 30 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2013
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2018

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. FABRIKANTEN 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. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Glaxo Operations UK Ltd. (handelend onder de naam Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ
Verenigd Koninkrijk

Glaxo Operations UK Ltd. (handelend onder de naam Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

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 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 hieropvolgende 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 risicomangementsysteem 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. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (ENKELE VERPAKKINGEN)

92/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 92 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

fluticasonfuroaat/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 92 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en magnesiumstearaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

14 doses

30 doses

Een inhalator bevat 14 doses

Een inhalator bevat 30 doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

EENMAAL DAAGS

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°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/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

relvar ellipta 92:22

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

BUNDEL ETIKET (MET BLUE BOX - MULTIVERPAKKING)

92/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 92 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld
fluticasonfuroaat/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 92 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en magnesiumstearaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van elk 30) doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

EENMAAL DAAGS

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°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/1/13/886/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

relvar ellipta 92:22

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 (ENKELE VERPAKKING)

184/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 184 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld
fluticasonfuroaat/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 184 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en magnesiumstearaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

14 doses

30 doses

Een inhalator bevat 14 doses

Een inhalator bevat 30 doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

EENMAAL DAAGS

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°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/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

relvar ellipta 184:22

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

BUNDEL ETIKET (MET BLUE BOX - MULTIVERPAKKING)

184/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 184 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld
fluticasonfuroaat/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 184 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en magnesiumstearaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van elk 30) doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

EENMAAL DAAGS

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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/1/13/886/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

relvar ellipta 184:22

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 OMDOOS (ZONDER BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKING)

92/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 92 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

fluticasonfuroaat/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 92 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en magnesiumstearaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 doses

Een 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.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°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/1/13/886/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

relvar ellipta 92:22

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENSTE OMDOOS (ZONDER BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKING)

184/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 184 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

fluticasonfuroaat/vilanterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 184 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en magnesiumstearaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 doses

Een 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.

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°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/1/13/886/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

relvar ellipta 184:22

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

ETIKET BAKJE

92/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 92 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

fluticasonfuroaat /vilanterol

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

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Niet openen totdat u klaar bent om te inhaleren.

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

14 doses

30 doses

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

ETIKET BAKJE

184/22 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relvar Ellipta 184 microgram/22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

fluticasonfuroaat/vilanterol

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

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Niet openen totdat u klaar bent om te inhaleren.

Houdbaarheid na openen: 6 weken.

14 doses

30 doses

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN HET HULPMIDDEL

92/22 microgram

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

Relvar Ellipta 92 microgram/22 microgram inhalatiepoeder

fluticasonfuroaat/vilanterol

Voor inhalatie

2. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken

Weggoeien op:

3. PARTIJNUMMER

Lot

4. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

14 doses

30 doses

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN HET HULPMIDDEL

184/22 microgram

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

Relvar Ellipta 184 microgram/22 microgram inhalatiepoeder

fluticasonfuroaat/vilanterol

Voor inhalatie

2. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na openen: 6 weken

Weggoeien op:

3. PARTIJNUMMER

Lot

4. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

14 doses

30 doses

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Relvar Ellipta 92 microgram /22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld Relvar Ellipta 184 microgram /22 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld

fluticasonfuroaat/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 Relvar 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 Relvar Ellipta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Relvar Ellipta bevat twee werkzame stoffen: fluticasonfuroaat en vilanterol. Er zijn twee verschillende sterktes van Relvar Ellipta beschikbaar: fluticasonfuroaat 92 microgram/vilanterol 22 microgram en fluticasonfuroaat 184 microgram/vilanterol 22 microgram.

De sterkte van 92/22 microgram wordt gebruikt voor de regelmatige behandeling van chronische obstructieve longziekte (**COPD**) bij volwassenen en **astma** bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar oud.

De sterkte van 184/22 microgram wordt gebruikt voor de behandeling van **astma** bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar oud. De sterkte van 184/22 microgram is niet goedgekeurd voor de behandeling van COPD.

Relvar Ellipta moet iedere dag worden gebruikt en niet alleen als u ademhalingsproblemen heeft of andere symptomen van COPD en astma. Het mag niet worden gebruikt voor de verlichting van een plotse aanval van ademnood of piepende ademhaling. Als u een dergelijke aanval krijgt, moet u een snelwerkende inhalator gebruiken (zoals salbutamol). Als u geen snelwerkende inhalator heeft, neem dan contact op met uw arts.

Fluticasonfuroaat hoort bij een groep geneesmiddelen die corticosteroiden, of kortweg steroïden, worden genoemd. Corticosteroiden verminderen ontsteking. Ze verminderen de zwelling en irritatie van de kleine luchtwegen in de longen en verminderen zo geleidelijk ademhalingsproblemen. Corticosteroiden helpen ook bij het voorkomen van astma-aanvallen en verergering van de COPD.

Vilanterol hoort bij een groep geneesmiddelen die langwerkende bronchusverwijders worden genoemd. Het ontspant de spieren van de kleine luchtwegen in de longen. Dit helpt bij het openen van de luchtwegen, waardoor de lucht gemakkelijker de longen in en uit kan gaan. Wanneer het regelmatig wordt gebruikt, helpt het de kleine luchtwegen open te houden.

Wanneer u deze twee werkzame stoffen regelmatig samen gebruikt, helpen ze uw ademhalingsproblemen beter onder controle te houden dan bij afzonderlijk gebruik van een van beide middelen.

Astma is een ernstige, langdurige longziekte waarbij de spieren rond de kleinere luchtwegen zich vernauwen (*bronchoconstrictie*) en gezwollen en geïrriteerd raken (*ontsteking*). Symptomen treden zo nu en dan op en bestaan onder andere uit kortademigheid, piepende ademhaling, beklemd gevoel in de borst en hoesten. Het is aangetoond dat Relvar Ellipta opvlammingen en symptomen van astma vermindert.

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is een ernstige, langdurige longziekte waarbij de luchtwegen ontstoken raken en dikker worden. Symptomen zijn onder andere kortademigheid, hoesten, ongemakkelijk gevoel in de borst en het ophoesten van slijm. Het is aangetoond dat Relvar Ellipta opvlammingen van COPD-symptomen vermindert.

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 Relvar Ellipta 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 een **leverziekte** heeft, omdat u mogelijk meer kans op bijwerkingen kunt hebben. Als u een matige of ernstige leverziekte heeft, zal uw arts uw dosis beperken tot de lagere sterkte van Relvar Ellipta (eenmaal daags 92/22 microgram)
- als u last heeft van **hartproblemen** of een **hoge bloeddruk**
- als u longtuberculose (TBC) heeft, of andere lang aanhoudende of onbehandelde infecties
- als aan u ooit is verteld dat u diabetes heeft of een hoog bloedsuikergehalte
- als u **problemen** heeft met de **schildklier**
- als u **lage kaliumwaarden** heeft in uw bloed
- als u last heeft van wazig zien of andere visuele stoornissen

Praat met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u denkt dat een van de bovenstaande punten op u van toepassing is.

Terwijl u Relvar Ellipta gebruikt

- neem contact op met uw arts als u wazig ziet of andere problemen met uw zicht krijgt
- neem contact op met uw arts als u meer dorst krijgt, vaak moet plassen of onverklaarbaar moe bent (tekenen van een hoog bloedsuikergehalte)

Directe ademhalingsmoeilijkheden

Als uw ademhaling verslechtert of u meer last krijgt van piepende ademhaling direct na het gebruik van Relvar Ellipta, **stop dan met het gebruik ervan en roep direct medische hulp in**.

Longinfectie

Als u dit middel gebruikt voor COPD loopt u misschien een groter risico op het ontwikkelen van een infectie van de longen die longontsteking (pneumonie) wordt genoemd. Zie rubriek 4 voor informatie over symptomen waarop u moet letten wanneer u dit middel gebruikt. Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts als u een van deze symptomen ontwikkelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar voor de behandeling van astma, of aan kinderen en jongeren tot 18 jaar voor de behandeling van COPD.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Relvar 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. Overleg ook met uw arts of apotheker als u niet zeker weet wat uw geneesmiddel bevat.

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de werking van dit geneesmiddel of de kans op bijwerkingen vergroten. Het gaat hierbij om:

- bètablokkers, zoals metoprolol, gebruikt voor de behandeling van **hoge bloeddruk** of een **hartaandoening**
- ketoconazol, gebruikt voor de behandeling van **schimmelinfecties**
- ritonavir of cobicistat, gebruikt voor de behandeling van **hiv-infecties**
- langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten, zoals salmeterol

Het is belangrijk om het **uw arts of apotheker** te vertellen als u een van deze geneesmiddelen gebruikt. Het kan zijn dat uw arts u zorgvuldig wil controleren als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, omdat ze de bijwerkingen van Relvar 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 heeft verteld dat u dit kunt gebruiken

Het is niet bekend of de stoffen in dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts voordat u Relvar Ellipta gebruikt. Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft, tenzij uw arts u heeft verteld dat u dit kunt gebruiken.

Als u borstvoeding geeft, **praat dan met uw arts** voor u Relvar Ellipta gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken.

Relvar Ellipta bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers of melkeiwit 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, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u gebruiken?

Astma

De aanbevolen dosering voor de behandeling van astma is één inhalatie (92 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol) eenmaal daags, iedere dag op hetzelfde tijdstip.

Als u ernstige astma heeft, kan uw arts besluiten dat u één inhalatie moet nemen uit de inhalator met de hogere sterkte (184 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol). Deze dosis moet ook eenmaal daags en iedere dag op dezelfde tijd worden genomen.

COPD

De aanbevolen dosering voor de behandeling van COPD is één inhalatie (92 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol) eenmaal daags, iedere dag op hetzelfde tijdstip.

De hogere sterkte van Relvar Ellipta (184 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol) is niet geschikt voor de behandeling van COPD.

Relvar Ellipta is voor gebruik via inhalatie.

Gebruik Relvar Ellipta elke dag op dezelfde tijd omdat het 24 uur werkzaam is

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

Relvar Ellipta mag niet worden gebruikt voor de verlichting van een plotse aanval van kortademigheid of piepende ademhaling. Als u een dergelijke aanval krijgt, moet u een snelwerkende inhalator gebruiken (zoals salbutamol).

Neem contact op met uw arts als u vaker dan normaal kortademig wordt of een piepende ademhaling krijgt, of als u uw snelwerkende inhalator meer dan normaal gebruikt.

Hoe gebruikt u Relvar Ellipta?

Zie de 'Stapsgewijze instructies' na rubriek 6 van deze bijsluiters voor de volledige informatie.

U hoeft de Relvar Ellipta-inhalator niet op een speciale manier voor te bereiden, zelfs niet wanneer u de inhalator voor de eerste keer gebruikt.

Als uw symptomen niet verbeteren

Als uw symptomen (kortademigheid, piepende ademhaling, hoesten) niet verbeteren of zelfs verergeren, of als u de snelwerkende inhalator steeds vaker moet gebruiken:

neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk meer Relvar Ellipta gebruikt dan uw arts heeft voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Misschien merkt u dat uw hart sneller slaat dan normaal, dat u zich trillerig voelt of dat u hoofdpijn krijgt.

Het is vooral belangrijk om uw arts of apotheker om advies te vragen als u gedurende een langere tijd meer heeft gebruikt dan voorgeschreven. Hogere doses Relvar Ellipta kunnen namelijk de hoeveelheid steroïdhormonen verminderen die van nature door uw lichaam worden aangemaakt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende dosis gewoon op de gebruikelijke tijd in.

Als uw ademhaling gaat piepen, als u kortademig wordt of andere symptomen van een astma-aanval krijgt, **gebruik dan uw snelwerkende inhalator** (bijv. salbutamol) en raadpleeg vervolgens een arts.

Stop niet zonder advies met het gebruik van Relvar Ellipta

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.

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

Allergische reacties bij Relvar Ellipta komen zelden voor (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).

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

- huiduitslag (*galbulten*) of roodheid
- 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)

Directe ademhalingsmoeilijkheden

Directe ademhalingsmoeilijkheden na het gebruik van Relvar Ellipta komen zelden voor.

Als uw ademhaling verslechtert of als u meer last krijgt van piepende ademhaling direct na het gebruik van dit geneesmiddel, **stop dan met het gebruik ervan en roep direct medische hulp in.**

Pneumonie (longinfectie) (vaak voorkomende bijwerking, komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) **Vertel het aan uw arts** als u last krijgt van een van de volgende symptomen tijdens het gebruik van Relvar Ellipta – dit kunnen symptomen van een longinfectie zijn:

- koorts of koude rillingen
- verhoogde productie van slijm, verandering van de kleur van het slijm
- vaker hoesten of meer ademhalingsmoeilijkheden

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- hoofdpijn
- verkoudheid

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- pijnlijke, verheven plekjes in de mond of keel die door een schimmelinfectie worden veroorzaakt (*candidiasis*). Het spoelen van uw mond met water direct na het gebruik van Relvar Ellipta kan de ontwikkeling van deze bijwerking helpen stoppen.
- ontsteking van de longen (*bronchitis*)
- infectie van neusholten of keel
- griep (*influenza*)
- pijn en irritatie achter in de mond en keel
- ontsteking van de bijholten
- jeukende neus, loopneus of verstopte neus
- hoesten
- aandoeningen van de stem
- verzwakking van de botten, die leidt tot botbreuken
- maagpijn
- rugpijn
- hoge temperatuur (*koorts*)
- gewrichtspijn
- spierspasmen

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers:

- onregelmatige hartslag
- wazig zien

- verhoogde bloedsuiker (*hyperglykemie*)

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij minder dan **1 op de 1.000** gebruikers:

- snellere hartslag (*tachycardie*)
- zich bewust zijn van de hartslag (*hartkloppingen*)
- trillen/beven
- angst

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. 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 verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

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

Als u de inhalator in de koelkast bewaart, **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. Ze worden dan 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 fluticasonfuroaat en vilanterol.
- Voor de 92/22 microgram dosis: iedere inhalatie geeft een dosis af (de dosis die uit het mondstuk komt) van 92 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).
- Voor de 184/22 microgram dosis: iedere inhalatie geeft een dosis af (de dosis die uit het mondstuk komt) van 184 microgram fluticasonfuroaat en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2) en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Relvar Ellipta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het Ellipta-apparaat zelf is een lichtgrijze inhalator met een gele beschermkap van het mondstuk en een dosisteller. Het 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. Gooi het droogmiddel weg wanneer u de afsluiting van het bakje heeft geopend – het droogmiddel mag niet worden opgegeten of geïnhaleerd. Het apparaat hoeft niet in het bakje van laminaatfolie te worden bewaard zodra dat geopend is.

De inhalator bevat twee strips van aluminiumlaminaatfolie met 14 of 30 doses. Multiverpakkingen bevatten 3 inhalators met elk 30 doses.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Glaxo Operations UK Limited (handelend onder de naam Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Verenigd Koninkrijk

Glaxo Operations UK Limited (handelend onder de naam Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

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

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

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 (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

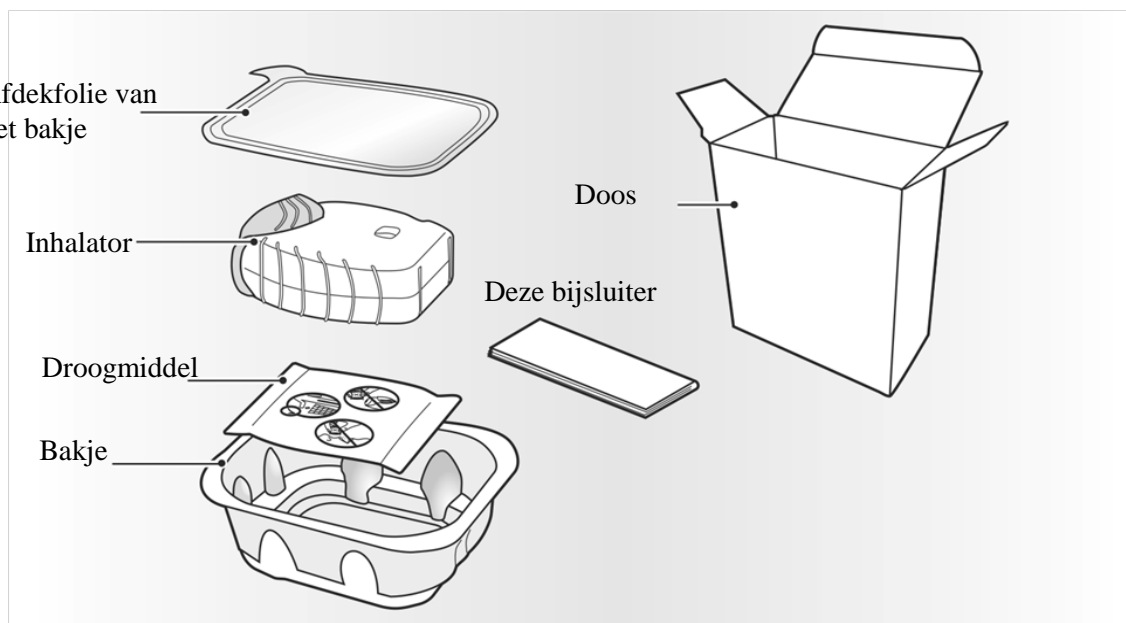
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Stapsgewijze instructies

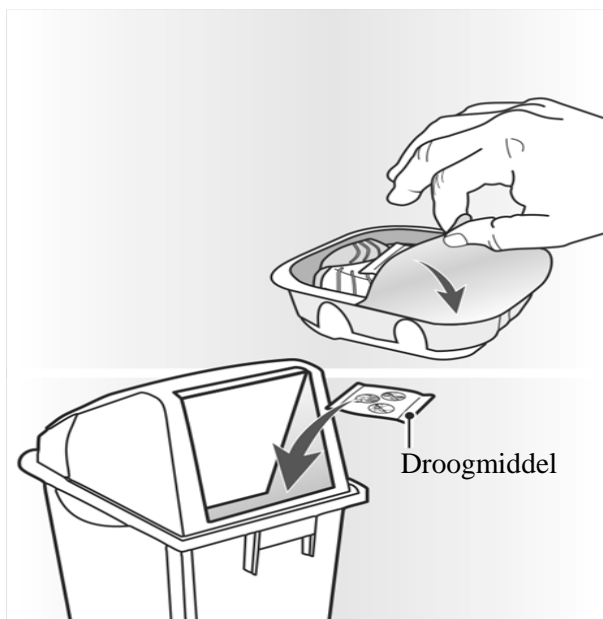
Wat is de Ellipta-inhalator?

Als u de Ellipta-inhalator voor het eerst gebruikt hoeft u niet te controleren of hij op de juiste manier werkt en u hoeft hem ook niet op een speciale manier klaar te maken voor gebruik. U hoeft alleen deze stapsgewijze instructies te volgen.

De doos van uw Relvar Ellipta inhalator bevat



De inhalator is verpakt in een bakje. **Open het bakje niet totdat u een dosis van uw geneesmiddel gaat inhaleren.** 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 met **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. Het bakje mag na openen worden weggegooid.

De gebruiksinstructies van de Ellipta inhalator hieronder gelden zowel voor de Ellipta inhalator met 30 doses (voorraad voor 30 dagen) als voor de Ellipta inhalator met 14 doses (voorraad voor 14 dagen).

1. Lees dit voordat u begint

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

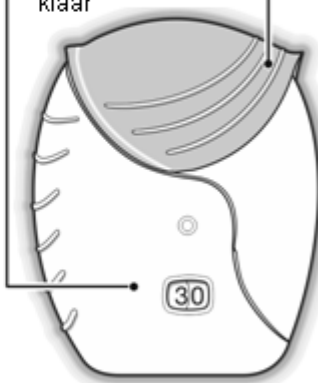
De verloren dosis wordt veilig vastgehouden in de inhalator, maar is niet meer beschikbaar. Het is niet mogelijk om tijdens een inhalatie per ongeluk extra geneesmiddel of een dubbele dosis te nemen.

Dosisteller

Deze geeft aan hoeveel geneesmiddel-doses nog aanwezig zijn in de inhalator. **Voor het eerste gebruik, toont de inhalator precies 30 doses.** Hij telt af met **1** iedere keer dat u de beschermkap opent. **Wanneer er minder dan 10 doses in de inhalator zitten, is de helft van de dosisteller rood gekleurd.** Nadat u de laatste dosis heeft gebruikt, **is de helft van de dosisteller rood en wordt het nummer 0 weergegeven.** Uw inhalator is nu leeg. Als u de beschermkap hierna opent, verandert de dosisteller van half rood naar volledig rood.

Beschermkap

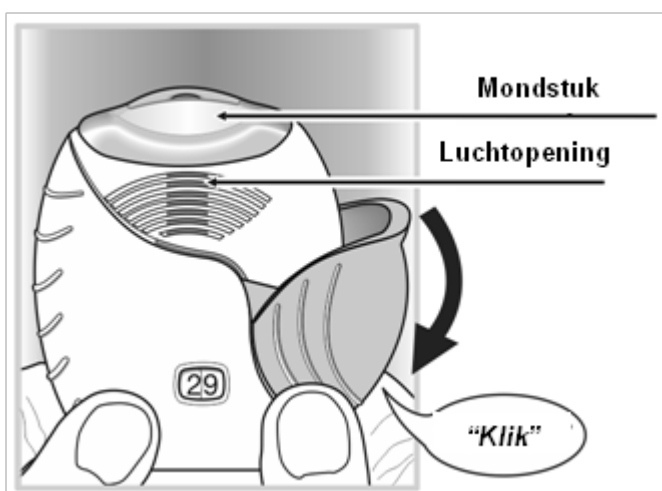
Iedere keer dat u deze opent, maakt u één dosis geneesmiddel klaar



2. Een dosis klaarmaken

Wacht met het openen van de beschermkap tot u klaar bent om uw dosis te nemen. De inhalator niet schudden.

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

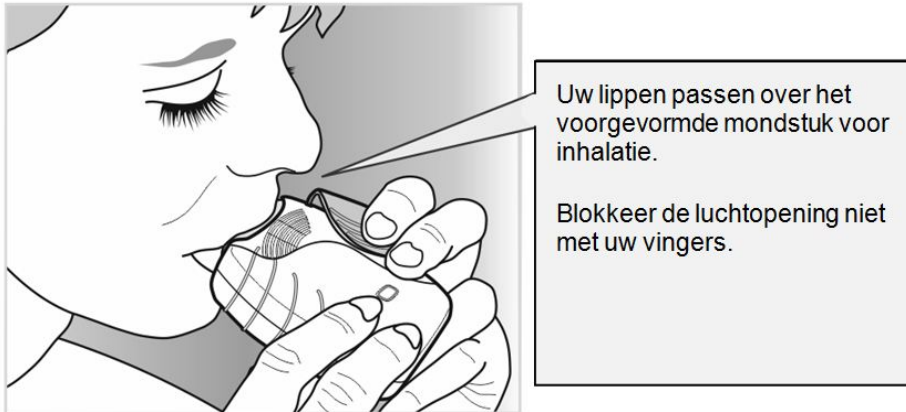


Uw geneesmiddel kan nu worden geïnhaleerd.
De dosisteller telt met **1** af om dit te bevestigen.

- **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. Het 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.



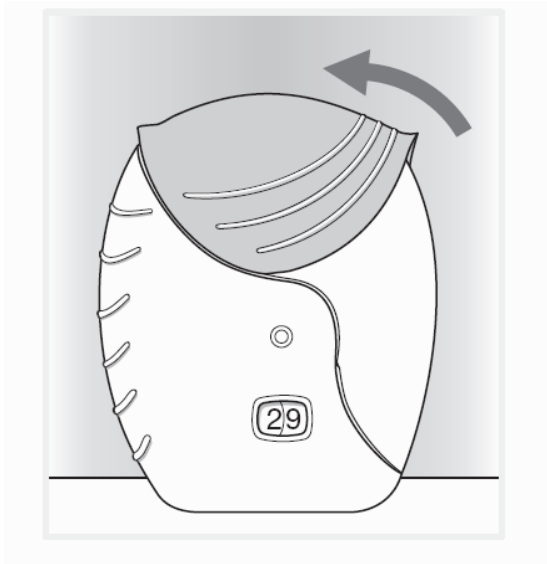
- **Haal eenmaal lang, gelijkmatig en diep adem. Houd uw adem zo lang mogelijk in (ten minste 3-4 seconden).**
- **Haal de inhalator uit uw mond.**
- **Adem langzaam en voorzichtig uit.**

Mogelijk proeft of voelt u het geneesmiddel niet, zelfs niet 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 en spoel uw mond

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



- **Spoel uw mond met water nadat u de inhalator heeft gebruikt en slik het niet in.** Hierdoor is het minder waarschijnlijk dat u een pijnlijke mond of keel krijgt als bijwerking.