Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V

Vom 20. März 2014

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	. 2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	. 2
3.	Bürokratiekostenermittlung	. 4
4.	Verfahrensablauf	. 4
5	Anlago	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Abs. 1 Satz 4 und 5 SGB V ist bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach Satz 3 Nr. 3 (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen. Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt. Wurde für ein Arzneimittel nach § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V keine therapeutische Verbesserung festgestellt, ist es in dem Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V in die Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 SGB V mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln einzuordnen (§ 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V). Ein Stellungnahmeverfahren gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 sowie Abs. 2 SGB V ist nicht durchzuführen (§ 35a Abs. 4 Satz 3 SGB V). Der Beschluss ist Teil der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, § 94 Abs. 1 SGB V gilt nicht (§ 35a Abs. 3 Satz 6 SGB V).

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Zulassungsinhaber GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG wurde im Rahmen der durchgeführten Beratung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d. h. spätestens zum Zeitpunkt der Aufnahme des Arzneimittels Relvar® Ellipta® Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation mit der Wirkstoffkombination Fluticason furoat plus Vilanterol (als Trifenatat) in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe), ein Dossier beim G-BA einzureichen. Ausbietungsdatum war der 1. Januar 2014.

Die Rechtsfolge der unternehmerischen Entscheidung, zum maßgeblichen Zeitpunkt auf die Übermittlung eines Dossiers zu verzichten, ist die Feststellung eines nicht belegten Zusatznutzens. Eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bzw. pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit hat der pharmazeutische Unternehmer nicht reklamiert.

Als Ausgangspunkt für die Feststellung, ob ein Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Arzneimitteln in einer bestehenden Festbetragsgruppe ist, ist die amtliche ATC- Klassifikation nach § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V heranzuziehen, wobei die Ebene 1 die anatomische, die Ebenen 2 bis 4 die therapeutische und die Ebene 5 die chemische Klassifikation widerspiegelt. Die Wirkstoffkombination Fluticason furoat plus Vilanterol hat den ATC-Code R03AK10.

Die bereits eingruppierten Wirkstoffkombinationen haben folgende ATC-Codes:

Beclometasondipropionat + Formoterol R03AK08

Budesonid + Formoterol R03AK07
Fluticason propionat + Formoterol R03AK11
Fluticason propionat + Salmeterol R03AK06

Damit sind alle betreffenden Wirkstoffkombinationen demselben ATC-Code auf Ebene 4 zugeordnet.

Die Wirkstoffe Fluticason propionat, Beclometasondipropionat, Budesonid, Ciclesonid und Mometason furoat sind zudem von der Festbetragsgruppe "Glucocorticoide, inhalativ, oral, Gruppe 1" in Stufe 2 umfasst. Die Wirkstoffe Formoterol, Salmeterol und Indacaterol sind in der Festbetragsgruppe "Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1" Stufe 2 zusammengefasst. Damit wurde die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit sowohl für die genannten Wirkstoffe der Gruppe der Glucocorticoide als auch der Gruppe der langwirksamen Beta2-Sympathomimetika durch den G-BA bereits festgestellt.

Der Wirkstoff Fluticason furoat ist ebenfalls ein Glucocorticoid mit antiphlogistischer Wirkung. Chemisch handelt es sich wie beim Fluticason propionat um eine Esterverbindung des Fluticason.

Vilanterol ist ein langwirksamer Beta2-Rezeptoragonist, der über die Bindung an Beta2-Adrenozeptoren einen die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmenden gleichen Wirkmechanismus wie die bereits eingruppierten Beta2-Rezeptoragonisten besitzt. Auch weist er eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe "Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1" umfassten Wirkstoffkombinationen aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet "Asthma bronchiale" einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Damit liegt bei der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V, bei der insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden, nicht nur eine therapeutische, sondern auch eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der einzugruppierenden Wirkstoffe, wie Sie § 35a Abs. 4 SGB V fordert, vor.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist in den Beratungen zur Feststellung eines Zusatznutzens von Fluticason furoat plus Vilanterol und zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe "Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1" in Stufe 3 zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen von Fluticason furoat plus Vilanterol nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V als nicht belegt gilt, die Voraussetzungen nach § 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V erfüllt sind und demzufolge Fluticason furoat plus Vilanterol in die Festbetragsgruppe "Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1" in Stufe 3 nach § 35a Abs. 4 Satz 1 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V (Festbetragsgruppenbildung) einzuordnen ist.

Von der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 35a Abs. 3 Satz 2 i. V. m. § 92 Abs. 3a SGB V zu der Feststellung, dass ein Zusatznutzen von Fluticason furoat plus Vilanterol als nicht belegt gilt, kann abgesehen werden. Dies ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des in § 92 Abs. 3a SGB V geregelten Stellungnahmeverfahrens. Das Verfahren dient vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden

Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen (vgl. Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.02.2008, Az.: L 7 B 112/07 KA ER). Dem vorliegenden Beschluss liegt indes keine materiell-inhaltliche Bewertung des Nutzens von Fluticason furoat plus Vilanterol nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zugrunde, die das Erfordernis der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens begründen könnte. Vielmehr vollzieht der G-BA mit seiner Entscheidung lediglich die bei Nichtvorlage eines Dossiers in § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge nach, wonach in diesem Fall ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 6 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Arbeitsgruppe § 35a	05.07.2011 15.07.2011 02.08.2011 16.08.2011 30.08.2011	Beratung über die Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	27.07.2011 13.09.2011	Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung
Arbeitsgruppe § 35a	07.01.2014	Information, dass kein Dossiers zum maßgeblichen Zeitpunkt eingegangen ist, Beratung über die Eingruppierung in die betreffende Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	11.03.2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20.03.2014	Beschlussfassung

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs- größe	Präparatename	Hersteller
Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2- Sympathomimetika Gruppe: 1 Wirkstoff Fluticason furoat +	einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	100 µg + 25 µg = 1,67 wvg 200 µg + 25 µg = 2,33 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30, 90 30, 90	RELVAR Ellipta	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe 1

Wirkstoffe / -basen	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewic Wirks	
Wirk 1 + Wirk 2			Wirk 1	Wirk 2
Fluticason furoat 100 μg + Vilanterol 25 μg (neu)	0,0	1	100	25
Fluticason furoat 200 μg + Vilanterol 25 μg (neu)	0,0	1	200	25

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Summ gewicl Wirks		Summe der Gewichtungs- werte	Vergleic (vV Summ gewick Wirks /Sumn	G)= ne der hteten tärken
Wirk 1 + Wirk 2	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2		vVG 1	vVG 2
Fluticason furoat + Vilanterol (neu)	300	50	2	150	25

Vergleichsgröße nach § 6 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe	Korr Beta	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika	oiden mit langwirksamen		Gruppe 1
gemeinsames Anwendungsgebiet:		Asthma bronchiale			
singuläres Anwendungsgebiet:	gebiet: kein				
Präparat im singulären Anwendungsgebiet	.nwendungsgebiet: kein				
Wirkstoffe	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Beclometasondipropionat + Formoterol	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		N	7
Budesonid + Formoterol	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		7	,
	chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	·
Fluticason furoat + Vilanterol (neu)	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		-	
	chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	<u></u>
Fluticason propionat + Formoterol	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		N	2
Fluticason propionat + Salmeterol	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		7	
	chronis ch-obstruk tive Atemwegserkrankungen (COPD)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		7	⁷

Preis- und Produktstand: 01.01.2014 / Verordnungen: 2012

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleic	ufige hsgröße /G)	Applikations- faktor (APF)	Vergleic (V = vVG)	
Wirk 1 + Wirk 2	vVG 1	vVG 2		VG 1	VG 2
Fluticason furoat + Vilanterol (neu)	150	25	1	150	25

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Gruppe 1 Beta2-Sympathomimetika

Wirkstoffe	Vergleich	sgrößen
Beclometasondipropionat + Formoterol Beclometasondipropionat, wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	200	9,82
Budesonid + Formoterol Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	501	12,64
Fluticason furoat + Vilanterol (neu) Vilanterol trifenatat (neu)	150	25
Fluticason propionat + Formoterol Fluticason 17-propionat Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	283,34	10,92
Fluticason propionat + Salmeterol Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat	523,78	92,24

Gruppenbeschreibung: inhalative Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver

zur Inhalation, Pulver zur Inhalation *

^{*} Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Gruppe 1 Beta2-Sympathomimetika

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Fluticason furoat 100 μg + Vilanterol 25 μg (neu)	150	25	1,67
Fluticason furoat 200 μg + Vilanterol 25 μg (neu)	150	25	2,33

VG 1 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 1
VG 2 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 2
WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

$$WVG = \sum_{i} \frac{w_i}{VG_i}$$

 W_i = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination VG_i = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Preis- und Produktstand: 01.01.2014 / Verordnungen: 2012

dinacconicto	1	
Tobollo: American	1	

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika Festbetragsgruppe

Vergleichsgröße nach § 6 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale

singuläres Anwendungsgebiet:

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoffe	Asthma bronchiale	chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD)
Beclometasondipropionat + Formoterol	×	
Budesonid + Formoterol	×	×
Fluticason furoat + Vilanterol (neu)	×	×
Fluticason propionat + Formoterol	×	
Fluticason propionat + Salmeterol	×	×

WINAP	O°SQL Lauer-Taxe	Sta	nd:	01.01.2014		07.	.01.2014 12:	10:21
PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
02359975	RELVAR Ellipta 92 Mlkrogramm/22	1X30	IHP	GlaxoSmithKI.	+	37,47	56.05	-,-
07098717	RELVAR Ellipta 92 Mikrogramm/22	1X30	IHP	GlaxoSmithKI.		-,	-,	-,
02359981	RELVAR Ellipta 92 Mikrogramm/22	3X30	IHP	GlaxoSmithKI.	+	111,93	147.32	-,
02360725	RELVAR Ellipta 184 Mikrogramm/2	1X30	IHP	GlaxoSmithKI.	÷	49,59	70,91	-,
07098798	RELVAR Ellipta 184 Mikrogramm/2	1X30	IHP	GlaxoSmithKI.		-,	-,	-,
02360754	RELVAR Ellipta 184 Mikrogramm/2	3X30	IHP	GlaxoSmithKI.	÷	148.64	192.32	-,

Seite 1 von 1

WINAPO® SQL Lauer-Taxe Stand: 01.01.2014 07.01.2014 12:12:08

RELVAR Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Inh.-P. 1X30 St GSK
P 02 359 975 Arzneimittel, Verschr.pflicht im Handel

Inhaltsstoffe:

1 Einzeldosis enthält:

5 Fluticason furoat (Abgabe Mundstück: 92 µg) 100 µg (Wirkstoff)
5 Vilanterol trifenatat 39,82 µg (Wirkstoff)
6 entspricht: Vilanterol (Abgabe Mundstück: 22 µg) 25 µg
10 Lactose-1-Wasser zur Inhalation, proteinhaltig 25 mg (Hilfsstoff)
10 Magnesium stearat (Hilfsstoff)

Seite 1 von 1

WINAPO®SQL Lauer-Taxe Stand: 01.01.2014 07.01.2014 12:12:34

RELVAR Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Inh.P. 1X30 St. GSK. P 02 360 725 Arzneimittel, Verschr.pflicht Im Handel

Inhaltsstoffe:

1 Einzeldosis enthält:

Fluticason furoat (Abgabe Mundstück: 184 µg) 200 µg (Wirkstoff)

Vilanterol trifenatat 39,82 µg (Wirkstoff)

entspricht: Vilanterol (Abgabe Mundstück: 22 µg) 25 µg

Lactose-1-Wasser zur Inhalation, proteinhaltig 25 mg (Hilfsstoff)

Magnesium stearat (Hilfsstoff)

Seite 1 von 1

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schneile Identifizierung neuer Erkenninisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosleries Pulver zur Inhalation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation Jade einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 184 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 200 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Sonstige Bestandtelle mit bekannter Wirkung:

Jede abgegebene Dosis enthält etwa 25 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation).

Weißes Pulver in einem hellgrauen Inhalator mit einer hellblauen Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgeblete

Asthma

Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmä-Bige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen eln Kombinationspräparat (langwirksamer Beta₂-Agonlst und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

 Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta_Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV₁ < 70 % des Normwerts (nech Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen.

4.2 Doslerung und Art der Anwendung

Dosierung

Asthma

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Eine Inhalation mit Relvar Ellipta 92/22 Mikrogramm einmal täglich. oder

Eine Inhalation mit Relvar Ellipta 184/22 Mikrogramm einmal täglich.

Üblichenweise verspüren Patienten innerhalb von 15 Minuten nach Inhalation von Relvar Ellipta eine Verbesserung ihrer Lungenfunktion.

Jedoch sollten die Patienten darüber informiert werden, dass eine regelmäßige tägliche Anwendung erforderlich ist, um die Asthmasymptome unter Kontrolle zu halten, und dass die Anwendung auch bei Symptomfreiheit fortgesetzt werden sollte.

Wenn in der Zeit bis zur nächsten Inhalation Symptome auftreten, soilte zur sofortigen Linderung ein inhalativer kurzwirksamer Betag-Agonist angewendet werden.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die eine niedrige bis mittlere Dosis eines inhalativen Kortikosteroids in Kombinstlon mit einem langwirksamen Betaz-Agonisten benötigen, sollte die Anlangsdosis von Relver Eilipta 92/22 Mikrogramm betragen. Bei Patienten, die mit Relvar Eilipta 92/22 Mikrogramm nicht ausreichend eingestellt sind, kann die Dosis auf 184/22 Mikrogramm erhöht werden, was zu einer weiteren Verbesserung der Asthmakontrolle führen kann.

Die Patienten sollten in regelmäßigen Abständen erneut ärztlich untersucht werden, damit sie die optimale Wirkstärke von Fluticasonfuroat/Vilanterol erhalten. Eine Dosisänderung sollte nur auf ärztliche Anweisung erfolgen. Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die eine höhere Dosis eines inhalativen Kortikosteroids in Kombination mit einem langwirksamen Betaz-Agonisten benötigen, sollte Relver Ellipta 184/22 Mikrogramm in Betracht gezogen werden.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt Relvar Ellipta 184/22 Mikrogramm einmal täglich.

Asthma-Patienten sollten die Wirkstärke von Relvar Ellipte entsprechend der für den Schweregrad ihrer Erkrankung geeigneten Dosierung en Fluticasonfuraat (FF) erhalten. Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass bei Asthma-Patienten 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat (FF) einmal täglich ungefähr 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat (FP) zweimal täglich entsprechen, während 200 Mikrogramm FF einmal täglich ungefähr 500 Mikrogramm FP zweimal täglich entsprechen.

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Relvar Ellipta bei Kindern unter 12 Jahren im Anwendungsgebiet Asthma ist bisher noch nicht erwiesen.

Es llegen keine Daten vor.

COPD

Erwachsene ab 18 Jahren

Eine Inhalation mit Relvar Ellipta 92/22 Mikrogramm einmal täglich.

Relvar Ellipta 184/22 Mikrogramm ist nicht angezeigt für COPD-Patienten. Bei diesen Patienten führt die 184/22 Mikrogramm Dosierung im Vergleich zur 92/22 Mikrogramm Dosierung zu keinem Zusatznutzen; es besteht ein potentiell erhöhtes Risiko einer Pneumonie und systemischer steroidbedingter Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Üblicherweise verspüren Patienten innerhalb von 16–17 Minuten nach Inhalation von Relvar Ellipta eine Verbesserung ihrer Lungenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Relvar Ellipta bei Kindern und Jugendlichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Leberfunktion

Studien bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Einschränkung der Leberfunktion zeigten eine erhöhte systemische Exposition von Fluticasonfuroat (sowoh C_{max} als auch AUC) (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen, da bei diesen Patienten das Risiko systemischer steroidbedingter Nebenwirkungen erhöht sein kann.

Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion beträgt die Höchstdosis 92/22 Mikrogramm (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Relvar Ellipta ist nur zur Inhalation bestimmt.

Das Arzneimittel sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden. Die endgültige Entscheidung, ob die Anwendung abends oder morgens erfolgen sollte, liegt im Ermessen des Arztes.

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit anzuwenden.

Bei Aufbewehrung im Kühlschrank sollte der Inhalator vor der Anwendung über mindestens eine Stunde wieder auf Raumtemperatur gebracht werden.

Nach der Inhalation sollten die Patienten den Mund mit Wasser ausspülen, ohne dieses zu schlucken.

mber 2013 493030PD003A

Relvar® Ellipta®

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



Wenn der Inhalator zum ersten Mai benutzt wird, ist weder eine Prüfung der Funktionstüchtigkeit noch eine spezielle Vorbereitung erforderlich. Die Schritt-für-Schritt-Anleitung ist zu beachten.

Der Ellipta-Inhalator ist in einer Schale verpackt, die zur Verringerung der Feuchtigkeit einen Beutel mit Trockenmittel enthält. Nach dem Öffnen ist der Beutel mit dem Trockenmittel zu entsorgen.

Wenn der Inhalator aus der Schale genommen wird, befindet er sich in geschlossenem Zustand. Er darf erst geöffnet werder, wenn der Patient für die Inhalation des Arzneimittels bereit ist.

Die folgende Schritt-für-Schritt-Anieitung für den Ellipta-Inhalator mit 30 Dosen gilt auch für den Ellipta-Inhalator mit 14 Dosen.

Hinwelse für die Anwendung

1. Lesen Sie dies, bevor Sie beginnen

Wenn die Schutzkappe des Inhalators geöffnet und geschlossen wird, ohne dass das Arzneimittel inhaliert wird, geht diese Dosis verforen. Die verforene Dosis verbleibt sicher im Inhalator, steht aber nicht mehr zur Inhalation zur Verfügung.

lation zur Verfügung. Es ist somit nicht möglich, bei einer Inhalation versehentlich zu viel Arzneimittel oder die doppette Dosis zu inhalieren.

Siehe Abbildung 1

2. Wie eine Dosis vorzubereiten ist

Öffnen Sie die Schutzkappe erst, wenn Sie für die Anwendung einer Dosis bereit sind. Schütteln Sie den Inhalator nicht.

Schieben Sie die Schutzkappe herunter, bis Sie ein "Klicken" hören.

Das Arzneimittel ist jetzt zum Inhalieren bereit. Zur Bestätigung zählt das Zählwerk um 1 herunter

Wenn das Zählwerk nicht herunter zählt, Sie das "Klicken" aber hören, gibt der Inhalator kein Arzneimittel ab. Bringen Sie ihn in die Apotheke zurück und holen Sie den Rat eines Apothekers ein.

Siehe Abbildung 2

3. Wie das Arzneimittel zu inhalieren ist

Halten Sie den Inhalator zuerst von Ihrem Mund entfernt und atmen Sie so weit wie möglich aus.

Atmen Sie dabei nicht in den Inhalator hinein.

Setzen Sie das Mundstück zwischen Ihre Lippen und umschließen Sie es fest mit Ihren Lippen.

Blockieren Sie nicht die Lüftungsschlitze mit den Fingern.

Atmen Sie in einem langen, gleichmäßigen und tiefen Atemzug ein. Halten Sie den Atem so lange wie möglich an (mindestens 3-4 Sekunden).

- Nehmen Sie den Inhalator von Ihrem Mund.
- Atmen Sie ruhig und langsam aus.

Siehe Abbildung 3

Abbildung 1

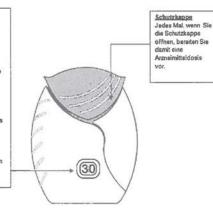
Zählwerk Dieses zeigt an, wie viels Azzielmitteldosen noch im Inhalator übrig sind.

Vor dem ersten Gebrauch des Inhalators zeigt es genau 30 Doses

an. Jedes Mal, wenn Sie die Schutzkappe offnen, zählt es um 1 herunter. Wenn weniger als 10 Dosen übrig sind, wird die Hälfte des Zählwerks

not angezeigt.
Nachdem Sie die letzte Dosis
verbraucht haben, wird die Hälfte des
Zählwerks rot angezeigt und es
erscheint die Zahl 0. ihr inhalstor ist

Wenn Sie danach die Schutzkappe offnen, ändert sich die Farbanzeige im Zählwerk von halb rot zu völlig rot.



Abbilduna 2

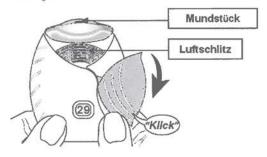


Abbildung 3



Umschließen Sie zum Inhalieren die konturierte Form des Mundstücks mit den Lippen.

Blockieren Sie nicht den Lüftungsschlitz mit den Fingem.

Es könnte sein, dass Sie das Arzneimittel weder schmecken noch fühlen, auch wenn Sie den Inhalator richtig anwenden.

Schließen Sie den Inhalator und spülen Sie Ihren Mund aus

Wenn Sie das Mundstück reinigen möchten, verwenden Sie dazu ein **trockenes Tuch, bevor** Sie die Schutzkappe schließen.

Schieben Sie die Schutzkappe vollständig nach oben, um das Mundstück abzudecken.

Spülen Sie Ihren Mund mit Wasser aus, nachdem Sie den Inhalator angewendet haben

Dadurch wird die Gefahr verringert, dass als Nebenwirkung ein wunder Mund oder Rachen auftritt.

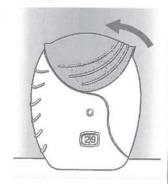
2

GlaxoSmithKline

Relvar® Ellipta®

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation





4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Erkrankung

Fluticasonfuroat/Vilanterol sollte nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome oder einer akuten Exazerbation der COPD angewendet werden; dafür ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator erforderlich. Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatatoren zur Symptomlinderung ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle und die Patienten sollten erneut ärztlich untersucht werden.

Die Patienten sollten die Therapie mit Fluticasonfuroat/Vilanterol bei Asthma oder COPD nicht ohne ärztliche Überwachung abbrechen, da nach Absetzen des Arzne mittels wieder Symptome auftreten können.

Während der Behandlung mit Fluticasonfuroat/Vilanterol können asthmabedingte Nebenwirkungen und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn nach Beginn der Behandlung mit Relvar Ellipta weiterhin Asthmasymptome bestehen oder diese sich

Paradoxer Bronchospasmus

Nach der Anwendung kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme des Giemens auftreten. Dieser sollte sofort mit einem kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Relvar Ellipta sollte sofort abgesetzt, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen) können bei sympathomimetischen Arzneimitteln, einschließlich Relvar Ellipta, auftreten. Deshalb sollte Fluticasonfuroat/Vilanterol bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die 92/22 Mikrogramm Dosierung angewendet werden. Diese Patienten sollten hinsichtlich systemischer steroidbedingter Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Systemische Kortikosteroidwirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die über einen langen Zeitraum verschrieben werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Wirkungen auftreten, ist jedoch deutlich geringer als unter oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Verminde rung der Knochenmineraldichte Wachsturnsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom ein und, selte-ner, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlaf-störungen, Angst, Depression oder Aggression (insbesondere bei Kindern)

Fluticasonfuroat/Vilanterol solte bei Patienten mit Lungentuberkulose oder bei Patienten mit chronischen oder unbehandelten Infektionen mit Vorsicht angewendet wer-

Hyperglykämie

Bei Diabetikern wurde über einen Anstieg der Blutzuckerspiegel berichtet; dies sollte bei der Verordnung für Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte berücksichtigt werden.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Bei mit Fluticasonfuroat/Vilanterol behandelten COPD-Patienten wurde eine Zunahme von Pneumonien beobachtet. Ebenso nahm die Inzidenz von Pneumonien zu, die zu einer führten. Krankenhauseinweisung Pneumonien waren in einigen Fällen tödlich (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf die mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Infektion mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden. Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten, die Fluticasonfuroat/Vilanterol erhalten, sind aktiver Raucherstatus, Pneumonie in der Anamnese, ein Body Mass Index <25 kg/m² und ein forciertes exspiratorisches Einsekundenvolumen (FEV₁) < 50 % des Normwerts. Diese Faktoren sollten berücksichtigt werden, wenn Fluticasonfuroat/Vilanterol verordnet wird. Die Behandlung sollte bei Auftreten einer Pneumonie neu bewertet werden. Relvar Ellipta 184/22 Mikrogramm ist nicht

angezeigt für COPD-Patienten. Bei diesen Patienten führt die 184/22 Mikrogramm Doierung gegenüber der 92/22 Mikrogramm Dosierung zu keinem Zusatznutzen; es besteht ein potentiell erhöhtes Risiko systemischer steroidbedingter Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Asthma-Patienten traten häufig Pneumonien bei der höheren Dosierung auf. Die Inzidenz von Pneumonie war bei Asthma-Patienten, die mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 184/22 Mikrogramm behandelt wurden, nu-merisch höher als bei denen, die Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8), Es konnten hierbei keine Rislkofaktoren identifiziert werden

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arznelmitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch Fluticasonfurgat/Vilanterol in klinischen Dosierungen hervorgerufene klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen sind wegen der niedrigen Plasmakonzentrationen nach inhalativer Anwendung als unwahrscheinlich anzusehen.

Wechselwirkungen mit Betablockern

Betaz-Blocker können die Wirkung von betag adrenergen Agonisten abschwächen oder aufheben. Die gleichzeitige Anwendung von sowohl nichtselektiven als auch selektiven Betag-Blockern sollte vermieden werden, sofern keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung vorliegen.

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren Fluticasonfuroat und Vilanterol unterliegen beide einer raschen Clearance aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus durch das Leberenzym CYP3A4.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Ritonavir), da die Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition von Fluticasonfuroat und Vilanterol besteht. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Eine CYP3A4-Interaktionsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei gesunden Probanden mit der Kombina tion Fluticasonfuroat/Vilanterol (184/22 Mikrogramm) und dern starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung erhöhte die Mittelwerte der AUC₁₀₋₂₀ und der C_{mer} von Fluti-casonluroat um 36 % bzw. 33 %. Die Zunahme der Exposition von Fluticasonfuroat ging mit einer Abnahme des über 0-24 Stunden gewichteten mittleren Serumcortisolspiegels um 27 % einher. Die gleichzeiti-ge Anwendung erhöhte die Mittelwerte der AUC_{to-0} und der C_{max} von Vilanterol um 65 % bzw. 22 %. Die Zunahme der Vilanterol-Exposition war nicht mit einer Zunahme der durch den Betas-Agonisten bedingten systemischen Wirkungen auf Herzfrequenz, Blutkaliumspiegel oder QTcF-Intervall verbunden.

Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein-Inhibitoren

Fluticasonfuroat und Vilanterol sind beide Substrate von P-Glycoprotein (P-gp), Eine klinische Studie zur Phermakologie bei gesunden Probanden, die gleichzeitig Vilanterol und den starken P-gp-Inhibitor und mo-deraten CYP3A4-Inhibitor Verapamil erhielten, zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Vilanterol. Klinische

Relvar® Ellipta®

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



Studien zur Pharmakologie mit einem spezifischen P-gp-Inhibitor und Fluticesonfuroat wurden nicht durchgeführt.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetka (allein oder im Rahmen einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Fluticasonfuroat/Vilanterol verstärken. Reivar Ellipta sollte nicht zusammen mit anderen langwirksamen betag-adrenergen Agonisten oder Arzneimitteln, die langwirksame betag-adrenerge Agonisten enthalten, angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Fieproduktionstoxizität bei Expositionen gezeigt, die klinisch nicht relevant sind (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fluticasonfurcat und Vilanteroltrifenatat bei Schwangeren vor.

Die Anwendung von Fluticasonfuroat/Vilanterol bei Schwangeren sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stilzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Fluticasonfuroat oder Vilanteroltrifenatat und/oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Jedoch sind andere Kortikosteroide und Beta,-Agonisten in der Muttermilch nachweisbar (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann-nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ch auf eine Behandlung mit Fluticasonfuroart/Vilanterol verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen von Fluticasonturcat/Vilanterottrifenatat auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fluticasonfurcat oder Vilanterol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen von Fluticascnfurcat/villenterci beruht auf Daten aus groß angelegten klinischen Studlen zu Asthma und COPD. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Asthma wurden insgesamt 7.034 Patienten in eine zusammenfassende Beurteilung der Nebenwirkungen eingeschlossen. Im Rahmen des kinischen Entwicklungsprogramms für COPD wurden insgesamt 6.237 Patienten in eine zusammenfassende Beurteilung der Nebenwirkungen eingeschlossen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Fluticascinfuroet und Vilanterol weren Kopfschmerzen und Nascpharyngitis. Mit Ausnahme von Pneumonien und Frakturen war das Sicherheitsprofii bei Patienten mit Asthma und COPD ähnlich. In den klinischen Studien wurden Pneumonien und Frakturen bei COPD-Patienten häufiger beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategonen zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegenslich (≥1/1.000, <1/100), seiten (≥1/1.000, <1/100), seiten (≥1/1.000).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Siehe Tahelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pneumonie

In einer zusammenfassenden Analyse von zwei identisch angelegten 1-Jahres Studien bei COPD mit einer Exazerbation im Vorjahr (n = 3.255) war die Anzahl von Pneumonien pro 1.000 Patientenjahre 97.9 bei FF/N 184/22, 85.7 in der FF/M 92/22-Gruppe und 42,3 in der V12-Gruppe. Für schwere Pneumonien war die korrespondierende Anzahl an Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre entsprechend 33,6, 35,5 und 7,6, während für schwerwiegende Pneumonien die korres-

pondierende Fallzahl pro 1.000 Patientenjahre 35,1 mit FF/VI 184/22, 42.9 mit FF/VI 92/22 und 12,1 mit VI 22 war. Die bezüglich der Exposition adjustierten Fälle einer Pneumonie mit tödlichem Ausgang waren 8,8 für FF/VI 184/22 im Vergleich zu 1.5 für FF/VI 92/22 und 0 für VI 22.

In einer zusammenfassenden Analyse von 11 Studien bei Asthma (7.034 Patienten) war die Inzidenz von Pneumonien prc 1.000 Patientenjahre 18,4 bei FF/VI 184/22 im Vergleich zu 9,6 bei FF/VI 92/22 und 8,0 in der Placebo-Gruppe.

Frakturen

In zwei Identisch angelegten 12-monatigen Studien mit insgesamt 3:255 CCPD-Patienten war die Inzidenz von Knochenfrakturen in allen Behandlungsgruppen insgesamt niedrig. Dabei war die Inzidenz in allen mit Relvar Ellipta behandelten Gruppen höher (2 %) als in der Gruppe mit Vilanterol 22 Mikrogramm (<1 %), Auch wenn in den mit Relvar Ellipta behandelten Gruppen mehr Frakturen auftraten als in der Gruppe mit Vilanterol 22 Mikrogramm, traten bei <1 % der Patienten in den Behandlungsarmen mit Relvar Ellipta und Vilanterol die üblicherweise mit einer Kortikosteroidtherapie assoziierten Frakturen (z.B. Spinalkompression/thorakolumbale Wirbelfrakturen, Hüft- und Acetabulumfrakturen) auf.

In einer zusammenfassenden Analyse von 11 Studien bei Asthma (7.034 Patienten) war die Inzidenz von Frakturen <1 % und diese waren dabei meist mit einem Trauma verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-

gen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risikoverhältnisses des Arzneimittels. Angehörige
von Gesundheitsberufen sind aufgeforder,

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit Häufig	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie* Infektion der oberen Alemwege Bronchitis Influenza Candidiasis im Mund- und Pachen- raum		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	
Herzerkrankungen	Extrasystolen	Gelegentlich	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis Schmerzen im Oropharynx Sinusitis Pharyngitis Rhinitis Husten Dysphonie	Sehr häufig Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Bauchschmerzen	Häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Rückenschmerzen Frakturen**	Häufig	
Aligemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Fleber	Häufig	

^{*, **} Siehe oben "Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"

4

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Eine Überdosierung von Fluticasonfuroat/ Vilanterol kann Anzeichen und Symptome aufgrund der Wirkungen der Einzelbestandteile hervorufen. Dazu gehören diejenigen, die bei einer Überdosierung anderer Beta; Agonisten beobachtet werden, und solche, die den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide entsprechen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Fluticasonfuroat/ Vilanterol. Bei einer Überdosierung sollte der Patient bedarfsgerecht supportiv behandelt und entsprechend überwacht werden.

Eine kardioselektive Beta-Blockade sollte nur bei starken Zeichen einer Überdosieeung von Vilanterol, die klinisch besorgniserregend sind und nicht auf supportive Maßnahmen ansprechen, erwogen werden. Kardioselektive Beta-Blocker sollten bei Patienten mit Bronchospasmen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika und andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, ATC-Code: R03AK10.

Wirkmechanismus

Fluticasonfuroat und Vilanterol gehören zu zwei Arzneimittelklassen (synthetisches Kortikosteroid und selektiver, langwirksamer Beta₂-Rezeptoragonist).

Pharmakodynamische Wirkungen

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat ist ein synthetisches, 3-fach fluoriertes Kortikosterold mit starker antiphlogistischer Wirkung. Der genaue Mechanismus, über den Fluticasonfuroat Asthma- und COPD-Symptome beeinflusst, ist nicht bekannt. Kortikosterolde haben ein breites Spektrum an Wirkungen auf viele Zeiltypen (z. B. Eosinophile, Makrophagen, Lymphozyten) und Mediatoren (z. B. an Entzündungsvorgängen beteiligte Zytokine und Chemokina)

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat ist ein selektiver langwirksamer beta_adrenerger Agonist (LABA). Die pharmakologischen Wirkungen von Betaz-Adrenozeptoragonisten einschließlich Vilanteroltrifenatat sind zumindest teilweise auf eine Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase zurückzuführen, das Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3/,5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP) katalysiert. Erhöhte Spiegel von zyklischem AMP rufen eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur hervor und hemmen die Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen.

Zwischen Kortikosteroiden und LABAs kommt es zu molekularen Interaktionen, wobei Steroide das Beta,-Rezeptor-Gen aktivieren, so dass die Zahl der Rezeptoren und ihre Empfindlichkeit zunimmt, während LABAs den Glukokortikoidrezeptor für die steroidabhängige Aktivierung vorbereiten und die nukleäre Translokation in die Zellen verstärken. Diese synergistischen Interaktionen spiegeln sich in einer verstärkten anti-phlogistischen Wirkung wider. Diese wurde in vitro und in vivo in einer Reihe von Entzündungszellen nachgewiesen, die für die Pathophysiologie sowohl von Asthma als auch von COPD relevant sind. An Atem-wegsbiopsaten durchgeführte Untersuchungen zu Fluticasonfuroat und Vilanterol zeigten ebenfalls die synergistische Wirkung von Kortikosteroiden und LABAs in klinischen Dosierungen bei COPD-Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Asthma

In drei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien (HZA106827, HZA106829 und HZA106837) unterschiedlicher Länge wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/Vilanterol bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma untersucht. Alle Patienten hatten vor Studienvisite 1 mindestens 12 Wochen lang ein ICS (inhalatives Kortikosteroid) mit oder ohne LABA angewendet. In der Studie HZA106837 hatten alle Patienten in dem Jahr vor Studienvisite 1 mindestens eine Exazerbation, die mit oralen Kortikoste roiden behandelt werden musste. Die Studie HZA106827 dauerte 12 Wochen und ver-glich die Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/ Vilanterol 92/22 Mikrogramm [n = 201] und FF 92 Mikrogramm [n = 205] mit der von Placebo [n = 203], wobei alle Prüfpräparate einmal täglich angewendet wurden. Die Studie HZA106829 dauerte 24 Wochen und verglich die Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/ Vilanterol 184/22 Mikrogramm [n — 197] und FF 184 Mikrogramm [n = 194], die beide einmal täglich angewendet wurden, mit der Wirksamkeit von FP 500 Mikrogramm zweimal täglich [n = 195].

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte in den Studien HZA106827/HZA106829 waren die Änderung des FEV,-Talwerts (vor Bronchodilatator-Gabe und vor Medikation) bei der Studierwisite am Ende der Behandlungsphase gegenüber dem Ausgangswert, die bei allen Patienten bestimmt wurde, und das gewichtete mittlere serielle FEV, über 0–24 Stunden nach Medikation, das bei einer Untergruppe von Patienten am Ende der Behandlungsphase berechnet wurde.

Ein sekundärer Endpunkt mit ausreichender Teststärke war die prozentuale Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation während der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert. Die Ergebnisse für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte in diesen Studien sind in Tabelle 1 auf Seite 6 angegeben.

Die Behandlung in der Studie HZA106837 war von unterschiedlicher Dauer (mindestens 24 Wochen bis maximal 76 Wochen wobei die Mehrzahl der Patienten mindestens 52 Wochen lang behandelt wurde). In der Studie HZA106837 wurden die Patienten zu einer Behandlung mit Fluticasonfuroat Vilanterol 92/22 Mikrogramm [n = 1.009] oder FF 92 Mikrogramm [n = 1.010], die beide einmal täglich angewendet wurden, randomisiert. Der primäre Endpunkt in der Studie HZA106837 war die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation. Fine schwere Asthmaexazerbation war definiert als Verschlechterung des Asthmas, die die Anwendung systemischer Kortikosteroide für mindestens 3 Tage erforderte, eine stationäre Krankenhauseinweisung oder ein asthmabedingter Besuch der Notfallambulanz, bei dem systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die adjustierte mittlere Änderung des FEV₁-Talwerts gegenüber dem Aus-gangswert wurde als sekundärer Endpunkt untersucht.

In der Studie HZA106837 wurde das Risiko, eine schwere Asthmaexazerbation zu erleiden, bei den mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm behandelten Patienten im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm allein um 20 % reduziert (Hazard Ratio 0,795, p = 0,036, 95%-KI 0,642; 0,985). Die Rate schwerer Asthmaexazerbationen pro Patient pro Jahr betrug in der Grupps mit FF 92 Mikrogramm 0,19 (ca. eine alle 5 Jahre) und in der Gruppe mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm 0,14 (ca. eine alle 7 Jahre). Das Verhältnis der Exazerbationsrater unter Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm und FF 92 Mikrogramm betrug 0,755 (95%-KI 0,603; 0,945). Dies entspricht einer Reduktion der Rate schwerer Asthmaexazerbationen bei den mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm behandelten Patienten um 25 % im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm (p = 0.014). Die über 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von Fluticasonfuroat/Vilante rol blieb während einer einjährigen Behandlungszeit bestehen, ohne dass eine Abnahme der Wirksamkeit erkennbar war (keine Tachyphylaxie). Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm führte in den Wochen 12. 36 und 52 sowie am Endpunkt im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm durchgängig zu Verbesserungen des FEV,-Talwerts von 83 ml bls 95 ml (p < 0,001, 95%-Kl 52; 126 ml am Endounkt). Am Ende der Behandlung waren 44 % der Patienten in der Gruppe mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm gut kontrolliert (ACQ7 ≤ 0,75), in der FF 92 Mikrogramm Gruppe dagegen 36 % der Patienten (p < 0,001, 95%-KI 1,23; 1,82).

Studien versus Salmeterol/Fluticasonproplonat-Kombinationen

In einer 24-wöchigen Studie (HZA113091) bei erwachsenen und jugendlichen Patien-

F

Relvar® Ellipta®

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



Tabelle 1: Ergebnisse für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte in den Studien HZA106827 und HZA106829

Studle Nr.	HZA1	06829	HZA106827		
Behandlungsdosis von FF/VI* (Mikrogramm)	FF/VI 184/22 einmal täglich vs. FF 184 einmal täglich	FF/VI 184/22 einmal täglich vs. FP 500 zweimal täglich		FF/VI 92/22 einmal täglich vs. Placebo einmal täglich	
Änderung des FEV ₁ -Talw	erts gegenüber	dem Ausgang	swert bei Forts	chreiben des	
zuletzt beobachteten We	ertes (Last Obs	ervation Carrie	d Forward, LOC	CF)	
Behandlungsunterschied	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml	
p-Wert	p <0,001	p <0,001	p = 0,405	p <0,001	
(95%-KI)	(108; 277)	(127; 294)	(-48; 120)	(87; 258)	
Gewichtetes mittleres se	erielles FEV, üb	er 0-24 Stunde	en nach Medika	ation	
Behandlungsunterschied	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml	
p-Wert	p = 0,048	p = 0,003	p = 0,06	p <0,001	
(95%-KI)	(1; 270)	(73; 339)	(-5; 236)	(178; 426)	
Prozentuale Änderung d dem Ausgangswert	er 24-Stunden-	Phasen ohne B	edarfsmedikatle	on gegenüber	
Behandlungsunterschied	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %	
p-Wert	p < 0,001	p = 0,067	p < 0,001	p < 0,001	
(95%-KI)	(4.9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)	
Prozentuale Änderung d Ausgangswert	er symptomfrei	en 24-Stunden-	Phasen gegeni	über dem	
Behandlungsunterschied	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %	
p-Wert	p = 0,010	p = 0,137	p < 0,001	p < 0,001	
(95%-KI)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)	
Änderung des exspirato Ausgangswert	rischen Spitzen	flusses am Mo	rgen gegenübe	r dem	
Behandlungsunterschied	33,5 l/min	32.9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min	
p-Wert	p < 0,001	p < 0,001	p <0,001	p < 0,001	
(95%-KI)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)	
Änderung des exspirato Ausgangswert	rischen Spltzer	flusses am Abe	end gegenüber	dem	
Behandlungsunterschied	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min	
p-Wert	p < 0,001	p <0,001	p < 0,001	p <0,001	
(95%-Ki)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)	

FF/VI = Fluticasonfuroat/Vilanterol

ten mit persistierendem Asthma ergaben sich sowohl mit einmal täglich abends angewendetem Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm als auch mit zweimal angewendetem Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert. Die adjustierten mittleren Zunahn des gewichteten mittleren FEV, von 0-24 Stunden gegenüber dem Ausgangswert von 341 ml (Fluticascnfuroat/Vilanterol) und von 377 ml (Salmeterol/FP) zeigten, dass beide Behandlungen zu einer generellen Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden führten. Der adjustierte mittlere Behandlungsunterschied von 37 ml zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,162). Beim FEV,-Talwert erreichten die Patienten in der Fiuticasonfuroat/Vilanterol-Gruppe eine mittlere Änderung des Kleinste-Quadrate-Schätzers gegenüber dem Ausgangswert von 281 ml und die Patienten in der Salmeterol/FP-Gruppe eine Änderung von 300 ml (der Unterschied des adjustierten Mittelwerts von 19 ml (95%-KI: -0.073; 0,034) war statistisch nicht signifixant (p = 0,485)).

Es würden keine geeigneten Vergleichsstudien versus Salmeterol/FP oder versus andere ICS/LABA Kombinationen dürchge-

führt, um die Wirkung auf Asthma-Exazerbationen zu vergleichen.

Monotherapie mit Fluticasonfuroat

Eine 24-wöchige randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie (FFA112059) bei erwachsenen und jugendlichen Patien-ten mit persistierendem Asthma untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von FF 92 Mikrogramm einma! täglich [n = 114] und von FP 250 Mikrogramm zweimal täglich [n = 114] im Vergleich zu Placebo [n = 115]. Alle Patienten mussten vor Studienvisite 1 (Screeningvisite) seit mindes-tens 4 Wochen auf eine stabile Dosis eines ICS eingestellt sein. Die Anwendung von LABAs war in den 4 Wochen vor Visite 1 nicht erlaubt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung des FEV,-Talwerts (vor Bronchodilatator und vor Medikation) gegenüber dem Ausgangswert bei der Studienvisite am Ende der Behandlungsphase. Ein sekundärer Endpunkt mit ausreichender Teststärke war die prozentuale Änderung von 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation während der 24-wöchigen Behandung gegenüber dem Ausgangswert. Nach 24 Wochen hatte sich der FEV,-Talwert unter FF und FP um 146 ml (95%-Kl 36; 257 ml, p = 0,003) bzw. 145 ml (95%-Kl 33; 257 ml, p = 0,011) im Vergleich zu Placebo erhöht. Sowohl FF als auch FP erhöhten den Prozentsatz von 24-Stunden-Pnasen ohne Bedarfsmedikation im Vergleich zu Placebo, und zwar um 14.8 % (95%-KI 6.9; 22.7, p < 0,001) bzw. 17,9 % (95%-KI 10.0; 25,7, p < 0,001).

Studie mit Allergenprovokation

Die bronchoprotektive Wirkung von Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm auf die frühe und verzögerte asthmatische Reaktion auf ein inhalatives Allergen wurde in einer placebokontroillerten Studie mit wiederholter Verabreichung in einem 4-fach Crossover-Design (HZA113126) bei Patienten mit leichtem Asthma untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert 21 Tage lang einmal täglich entweder Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm, FF 92 Mikrogramm, Vilanterol 22 Mikrogramm oder Placebo, gefolgt von einer Allergenprovokation 1 Stunde nach der letzten Gabe. Bei dem Allergen handelte es sich um Hausstaubmilben, Katzenschuppen oder Birkenpollen; die Auswahl erfolgte anhand individueller Screening-Tests. Serielle FEV₁-Mes sungen wurden mit Werten verglichen, die vor der Allergenprovokation nach Inhalation von Kochsalzlösung (Ausgangswert) gemessen worden waren. Insgesamt wurden die stärksten Effekte auf die frühe asthmatische Reaktion mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm oder Vilanterol 22 Mikro-gramm allein festgestellt. Sowohl Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm als auch FF 92 Mikrogramm hoben die verzögerte asthmatische Reaktion im Vergleich zur Vilanterol-Monotherapie praktisch auf. Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm bot einen signifikant stärkeren Schutz gegen die allergeninduzierte bronchiale Hyperre-aktivität als die FF- und Vilanterol-Monotherapien, bestimmt anhand eines Methachclin-Provokationstests an Tag 22.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Das klinische Entwicklungsprogramm für COPD umflaste eine 12-wöchtige (HZC113107), zwei 6-monatige (HZC112206. HZC112207) sowie zwei einjährige (HZC102970, HZC102871) randomisierte, kontrollierte Studien bei Patienten mit einer klinischen COPD-Diagnose. In diesen Studien wurden Lungenfunktion, Dyspnoe sowie mäßige und schwere Exazerbationen bestimmt.

Sechsmonatige Studien

HZC112206 und HZC112207 waren 24-wöchige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit Paralleligruppen,
in denen die Wirkung der Kombination mit
der der Vilanterol- und FF-Monotherapie
und Placebo verglichen wurde. Die Studie
HZC112206 untersuchte die Wirksamkeit
von Fluticasonfuroat/Vilanterol 46/22 Mikrogramm [n = 206] und Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm [n = 206] im
Vergleich zu FF 29 Mikrogramm [n = 206] und
Placebo [n = 207], wobei alle Prütpräparate
einmat täglich angewendet wurden. Die Studie
HZC112207 untersuchte die Wirksamkiet
von Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm [n = 204] und Fluticasonfuroat/Vilgramm [n = 204] und Fluticasonfuroat/Vil-

6

lanterol 184/22 Mikrogramm [n = 205] im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm [n = 205] im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm [n = 203] und Vilanterol 22 Mikrogramm [n = 203] sowie Placebo [n = 205], wobei alle Prüfpräparate einmal täglich angewendet wurden.

Alle Patienten mussten folgende Voraussetzungen erfüllen: Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren; FEV₁/FVC-Verhältnis nach Salbutamol-Gabe < 0.70: FEV₁ nach Salbutamol-Gabe ≤70 % des Normwerts und Dyspnoe-Score nach den Kriterien des Modified Medical Research Council (mMRC) von ≥2 (auf einer Skala von 0-4) beim Screening. Beim Screening betrug das mittlere FEV, in den Studien HZC112206 und HZC112207 vor Broncho-dilatator-Gabe 42,6 % bzw. 43,6 % des Normwerts und die mittlere Reversibilität lag bei 15,9 % bzw. 12,0 %. Die co-primären Endpunkte in beiden Studien waren das gewichtete mittlere FEV, über 0-4 Stunden nach Medikation an Tag 168 und die Änderung des FEV₁-Talwerts vor Medikation gegenüber dem Ausgangswert an Tag 169.

In einer zusammenfassenden Analyse beider Studien zeigte Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm klinisch bedeutsa me Verbesserungen der Lungenfunktion. An Tag 169 hatten Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm und Vilanterol den adjustierten mittleren FEV,-Talwert im gleich zu Placebo um 129 ml (95%-Kl: 91; 167 ml, p <0,001) bzw. 83 ml (95%-Kl: 46; 121 ml, p < 0,001) erhöht. Fluticasonfu-roat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm erhöhte den FEV,-Talwert im Vergleich zu Vilanterol um 46 ml (95%-KI: 8; 83 ml, p = 0.017). An Tag 168 wurden durch Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm und Vilanterol das adjustierte gewichtete mittlere FEV, über 0-4 Stunden im Vergleich zu Placebo um 193 ml (95% b-Kl: 156; 230 ml, p < 0,001) bzw. 145 ml (95% b-Kl: 108; 181 ml, p < 0,001) erhöht. Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm erhöhte das adjustierte gewichtete mittlere FEV, über 0-4 Stunden im Vergleich zur FF-Monotherapie um 148 ml (95%)-KI: 112; 184 ml, p = 0,001).

12-monatige Studien

HZC102970 und HZC102871 waren 52-wöchige randomisierte, doppelblinde Studien mit Parallelgruppen, in denen die Wirkuna von Fluticasonfuroat/Vilanterol 184/22 Mikrogramm, Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm, Fluticasonfuroat/Vi-lanterol 46/22 Mikrogramm mit Vilanterol 22 Mikrogramm, alle einmal täglich ange-wendet, auf die jährliche Rate moderater/ schwerer Exazerbationen bei COPD-Patienten verglichen wurde. Die Patienten erfüllten folgende Voraussetzungen: Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren, FEV₁/FVC-Verhältnis nach Salbutamol-Ga-≤0,70, FEV, nach Salbutamol-Gabe ≤70 % des Normwerts und dokumentierte Anamnese mit ≥1 COPD-Exazerbation in den 12 Monaten vor Studienvisite 1, bei der Antibiotika und/oder orale Kortikosteroide oder eine Krankenhauseinweisung erforderlich waren. Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate moderater und schwerer Exazerbationen. Moderate/schwere Exazerbationen waren definiert als Symptomyerschlechterung, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder eine stationäre Krankenhauseinweisung erforderte. Beide Studien hatten eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der alle Patienten unverblindet Salmeterol/FP 50/250 zweimal täglich erhielten, um die Pharmakothe rapie der COPD zu standardisieren und die Erkrankung vor der Randomisierung zu der 52 Wochen lang angewendeten verblindeten Studienmedikation zu stabilisieren. Vor der Run-in-Phase setzten die Patienten die bisherigen COPD-Medikamente bis auf kurzwirksame Bronchodilatatoren ab. Die gleichzeitige Anwendung inhalativer langwirksamer Bronchodilatatoren (Beta-Agonisten und Anticholinergika), Ipratropium/ Salbutamol-Kombinationspräparaten, oraler Beta₂-Agonisten und Theophyllinpräparaten war während der Behandlungsphase nicht

erlaubt. Orale Kortikosteroide und Antibiotika waren zur Akutbehandlung von COPD-Exazerbationen unter spezifischen Vorgaben für die Anwendung erlaubt. Als Bedarfsmedikation verwendeten die Patienten während der Studien Salbutamol

Die Ergebnisse der beiden Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm einmal täglich zu einer niedrigeren jährlichen Rate rnoderater/schwerer COPD-Exazerbationen führte als die Behandlung mit Vilanterol (Tabelle 2).

In einer zusammenfassenden Analyse der Studien HZC102970 und HZC102871 in Woche 52 wurde eine Verbesserung des adjustierten mittleren FEV₁-Talwerts festgestellt, wenn Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm mit Vilanterol 22 Mikrogramm ver glichen wurde (42 ml, 95%-Kl: 19; 64 ml, p < 0,001). Die über 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von Fluticasonfuroat/Vilanterol blieb ab der ersten Gabe während einer einjährigen Behandlungszeit bestehen, ohne dass eine Abnahme der Wirksamkeit erkennbar war (keine Tachyphylaxie).

In beiden Studien zusammen hatten insgesamt 2.009 (62 %) Patienten beim Screen kardiovaskuläre Vorerkrankungen/Risikofaktoren. Die Inzidenz kardiovaskulärer Vorerkrankungen/Risikofaktoren war in allen Behandlungsgruppen ähnlich, wobei die Patienten am häufigsten an Hypertonie (46 %) litten, gefolgt von Hypercholesterinämie (29 %) und Diabetes mellitus (12 %). In die ser Untergruppe wurden ähnliche Wirkungen auf die Abnahme moderater und schwerer Exazerbationen beobachtet wie im Gesamtkollektiv. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen/Risikofaktoren führte Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm im Vergleich zu Vilanterol zu einer signifikant niedrigeren jährlichen Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen (adjustierte mittlere jährliche Raten von

Tabelle 2: Analyse der Exazerbationsraten nach 12-monatiger Behandlung

Endpunkt	HZC102970		HZC102871		HZC102970 und HZC102871 zusammengefasst	
	Vilanterol (n = 409)	Fluticasonfuroat/ Vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 409)	Fluticasonfuroat/ Vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 818)	Fluticasonfuroat/ Vilanterol 92/22 (n = 806)
Moderate und schwere Exazerbat	ionen					1
Adjustierte mittlere jährliche Rate	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Verhältnis vs. VI (95%-KI) p-Wert % Reduktion (95%-KI)		0,79 (0,64; 0,97) 0,024 21 (3; 36)		0,66 (0,54; 0,81) <0,001 34 (19; 46)		0,73 (0,63; 0,84) <0,001 27 (16; 37)
Absoluter numerischer Unterschied pro Jahr versus Vilanterol (95%-KI)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Zeit bis zur ersten Exazerbation: Hazard Ratio (95%-KI) % Risikoreduktion p-Wert		0,80 (0,66; 0,99) 20 0,036		0,72 (0,59; 0,89) 28 0,002		0,76 (0,66; 0,88) 24 p <0,001

Relvar® Ellipta®

Einzeldoslertes Pulver zur Inhalation



0,83 bzw. 1,18, 30 % Fleduktion (95%-KI 16; 42 %, p < 0,001)). Verbesserungen in dieser Untergruppe in Woche 52 wurden auch festgestellt, wenn Fluticasonfuroat/Vianterol 92/22 Mikrogramm und Vilanterol 22 Mikrogramm bezüglich des adjustierten mittleren FEV,-Talwerts verglichen wurden (44 ml, 95%-KI 15; 73 ml, (p = 0,003)).

Studien versus Salmeterol/Fiuticasonpropionat-Kombinationen

In einer 12-wöchigen Studie (HZC113107) bei COPD-Patienten ergaben sich sowohl mit einmal täglich morgens angewendetem Fluticasonfuroat/Vilantero! 92/22 Mikrogramm als auch mit zweimal täglich ange-wendetem Salmeteroi/FP 50/500 Mikro 50/500 Mikrogramm Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert. Die adjus-tierten mittleren Zunahmen des gewichteten mittleren FEV: von 0-24 Stunden gegenüber dem Ausgangswert von 130 mi (Fluticasonfuroat/Vilanterol) und von 108 mi (Salmeterol/FP) zeigten, dass beide Behandlun gen zu einer generellen Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden führten. Der adjustierte mittlere Behandlungsunterschied von 22 ml (95%-Kl: -18; 63 ml) zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,282). Die adjustierte mitte lere Änderung des FEV₁-Talwerts an Tag 85 gegenüber dem Ausgangswert betrug 111 ml in der Fluticasonfuroat/Vilanterol-Gruppe und 88 ml in der Salmeterol/FP-Gruppe; der Unterschied von 23 ml (95%)-KI: -20;66) zwischen den Behandlungs-gruppen war weder klinisch bedeutsam noch statistisch signifikant (p = 0,294). Es wurden keine geeigneten Vergleichsstu-

Es wurden keine geeigneten Vergleichsstudien versus Salmeterol/FP oder versus andere etablierte Bronchodilatetoren durchgeführt, um die Wirkung auf COPD-Exezerbationen zu vergleichen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Relvar Ellipta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet COPD gewährt (siehe Abschnitt 4,2 bzgi. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Reivar Ellipta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrschen Aitersklassen im Anwendungsgebiet Astnma gewährt (siehe Abschnitt 42 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jügendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rescrption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Fluticasonfurcet und Vilanterol bei Anwendung als inhaiation in Form von Fluticaschfurcat/Vilanterol betrug durchschnittlich 15,2 % bzw. 27,3 %. Die orale Bioverfügbarkeit sowohi von Fluticaschfurcat als auch von Vilanterol war gering und betrug durchschnittlich 1,26 % bzw. <2 %. Aufgrund dieser geringen oralen Bioverfügbarkeit ist die systemische Exposition von Fluticaschfurcat und Vilanterol nach inhalativer Anwendung in erster Linie durch die Resorption des inhalierten Anteils der in die Lunge freigesetzten Dosis bedingt.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung verteilen sich sowohl Fluticasonfuroat als auch Vilanterol extensiv, mit durchschnittlichen Verteilungsvolumina im Steady-State von 661 laws 1851.

Sowohi Fluticasonfuroat als auch Vilanterol zeigen nur geringe Assoziation mit Erythrozyren. Die In-vitro-Piasmaproteinbindung von Fluticasonfuroat und Vilanterol in Humanplasma war hoch und betrug durchschnittlich > 99,6 % bzw. 93,9 %. Bei Probanden mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion kam es nicht zu einer Abnahme der In-vitro-Piasmaproteinbindung. Fluticasonfuroat und Vilanterol sind Substrate von P-Giycoprotein (P-gp). Jedoch wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonfuroatvilanterol mit P-gp-Inhibitoren die systemische Exposition von Fluticasonfuroat oder Vilanterol verändert, da beide gut resorbierbare Moleküle sind.

Biotransformation

Wie In-vitro-Daten zeigen, erfolgt die Metabolisierung sowohl von Fluticasonfuroat als auch von Vllanterol beim Menschen in erster Linie durch CYP3A4.

Fluticasonfuroat wird hauptsächlich durch Hydrolyse der S-Fluormethyl-Carbothioat-Gruppe zu Metaboliten mit signifikant reduzierter Kortikosteroidaktivität abgebaut. Vilanterol wird hauptsächlich durch O-Dealkylierung zu einer Reihe von Metaboliten mit signifikant reduzierter β.- und β.-Agonistenaktivität abgebaut.

Elimination

Nach oraler Anwendung wird Fluticasonfuroat beim Menschen hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert, wobel die Metaboliten fast ausschließlich in den Fäzes ausgeschieden werden und <1 % der radioaktiven Dosis im Urin wiedergefunden wird

Nach oraler Anwendung wird Vilanterof hauptsächlich durch Metabolisierung eilminiert, gefolgt von der Ausscheidung von Metaboliten in Urin und Fäzes, die in einer Studie mit oraler Anwendung der radioaktiv markierten Substanz beim Menschen etwa 70 % bzw. 30 % der radioaktiven Dosis ausmachte. Die scheinbare Plesmaellminationshalbwertszeit von Vilanterol nach einer inhaletiven Einzeldosis von Fluticasonfuroat/ Vilanteroi beträgt durchschnittlich 2,5 Sunden. De effektive Halbwertszeit für die Akkumulation von Vilanterol, bestimmt nach wiederholter Inhalation von 25 Mikrogramm-Dosen Vilanterol, beträgt bei Asthma-Patienten 16,0 Stunden und bei COPD-Patienten 21,3 Stunden.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat/

Die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat/ Vilanterol bei Patienten unter 12 Jahren wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/Vilanterol bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Auswirkungen des Alters auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat und Vilanero: wurden in Phase-Iii-Studien bei COPD und Asthma bestimmt. Bei Asthma-Patienten ergab sich kein Hinweis auf einen Effekt des Alters (12–84 Jahre) auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat und Vilanterol.

Bei COPD-Patienten ergab sich kein Hinweis auf einen Effekt des Alters auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat, während es im becbachteten Altersbereich von 41 bis 84 Jahren zu einem Anstieg (37 %) der AUC₃₋₂₄, von Vilanterol kam. Bei einem Menschen höheren Alters (84 Jahre) mit niedrigem Körpergewicht (35 kg) ist die AUC₃₋₃₄ von Vilanterol voraussichtlich um 35 % höher als der Erwartungswert für die Population (60-jähriger COPD-Patient mit einem Körpergewicht von 70 kg), während C_{mer} unveränden bleibt. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich nicht von klinischer Relevanz.

Bei Asthma-Patienten und COPD-Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Eine klinische Studie zur Pharmakoiogie von Fluticasonfuroat/Villanterol zeigte, dass eine schwere Einschränkung der Niererfunktion (Kreattnin-Ciearance <30 ml/min) im Vergleich zu gesunden Probanden nicht zu einer signifikant höheren Exposition von Fluticasonfuroat oder Vilanterol oder einer stärker ausgeprägten systemischen Kortikosteroid- oder beta-agonistischen Wirkung führt.

Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforder-

Die Auswirkungen einer Hämodialyse wurden nicht untersucht.

Einschränkung der Leberfunktion

Nach wiederholter Anwendung von Fluticasonfuroat/Vilanterol über 7 Tage kam es bei
Probanden mit Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A, B oder C) im Vergleich zu gesunden Probanden zu einem
Anstieg der systemischen Exposition von
Fluticascnfuroat (bis zum 3-fachen, gemessen anhand der AUC_{R-20}). Der Anstieg der
systemischen Exposition von Fluticasonfuroat bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B; Fluticasonfuroat/Vilanterol 184/22 Mikrogramm)
war mit einer Abnahme des Serumcortisolspiegeis um durchschnittlich 34 % gegenüber gesunden Probanden verbunden. Die
dosisnormalisierte systemische Exposition
von Fluticasonfuroat war bei Probanden mit
mäßiger und schwerer Einschränkung der
Leberfunktion (Child-Pugh B oder C) verelleichbar.

Nach wiederholter Anwendung von Fluticasonfurpat/Vilanterol über 7 Tage kam es bei Probanden mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A. B oder C) nicht zu einem signifikanten Anstieg der systemischen Exposition von Vilanterol (C_{max} und AUC).

8

Die Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol hatte bei Probanden mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Vilanterol, 22 Mikrogramm) oder mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Vilanterol, 12.5 Mikrogramm) im Vergleich zu gesunden Probanden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf systemische beta-adrenerge Wirkungen (Herzfrequenz oder Serumkalium).

Andere besondere Patientengruppen

Bei Ashma-Patienten waren die Schätzungen für die AUC_{B-Bei} von Fluticasonfuroat für ostasiatische, japanische und südostasiatische Probanden (12–13 %) der Probanden) um durchschnittlich 33 % bis 53 % höher als bei anderen ethnischen Gruppen. Es ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, dass die höhere systemische Exposition in dieser Population mit einem stärkeren Effekt auf die 24-Stunden-Urinausscheidung von Cortisol verbunden war. Im Durchschnitt ist die C_{nux} von Vilanterol bei diesen Patienten asiatischer Abstammung um voraussichtlich 220 bis 287 % höher als bei Patienten anderer ethnischer Herkunft und die AUC_{B-Bei} ist vergleichbar. Es ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, dass diese höhere C_{mux} von Vilanterol klinisch signifikante Auswirkungen auf die Herzfrequenz hat.

Bei COPD-Patienten waren die Schätzungen für die AUC₁₀₋₂₆ von Fluticasonfuroat für ostasiatische, japanische und südostasiatische Probanden (13-14 %) der Probanden) durchschnittlich um 23 % bis 30 % höher als bei Kaukasiern. Es ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, dass die höhere systemische Exposition in dieser Population mit einem stärkeren Effekt auf die 24-Stunden-Urinausscheidung von Cortisol verbunden war. Bei COPD-Patienten ergab sich kein Effekt der ethnischen Herkunft auf die pharmakokinetischen Parameter von Vilanterot.

Geschlecht, Körpergewicht und BMI

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Phase-III-Daten bei 1.213 Asthma-Patienten (1712 Frauen) und 1.225 COPD-Patienten (392 Frauen) ergab sich kein Hinweis auf einen Einfluss von Geschlecht, Körpergewicht oder BMI (Body Mass Index) auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat:

In einer populationspharmakokinetischen Analyse bei 856 Asthma-Patienten (500 Frauen) und 1.091 COPD-Patienten (340 Frauen) ergeb sich kein Hinweis auf einen Einflüss von Geschlecht, Körpergewicht oder BMI auf die Pharmakokinetik von Villanterol.

Eine Dosisanpassung basierend auf Geschlecht, Körpergewicht oder BMI ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in präklinischen Studien mit Fluticasonfurcat oder Vilanterol beobachteten pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen waren die typischerweise mit Glukokortikoiden oder Beta₂-Agonisten verbundenen. Die Anwendung von Fluticasonfuroat zusammen mit Vilanterol führte nicht zu einer signifikanten neuen toxischen Wirkung.

Genotoxizität und Kanzerogenität

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat war in einer Standardtestbatterie nicht genotoxisch und in Lebenszeitinhalationsstudien bei Ratten oder Mäusen bei ähnlichen Expositionen wie bei der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis (gemessen an der AUC) nicht kanzerogen.

Vilanteroltrifenatat

In Studien zur Genotoxizität waren Vilanterol (als Alpha-Phenylcinnamat) und Triphenylessigsäure nicht genotoxisch; dies zelgt, dass Vilanterol (als Trifenatat) für den Menschen keine genotoxische Gefahr darstellt.

Wie andere Beta_Agonisten verursachte Vilanteroltrifenatat in Lebenszeitinhalationsstudien im Reproduktionstrakt weiblicher Ratten und Mäuse sowie in der Hypophyse von Ratten proliferative Wirkungen. Bei Ratten oder Mäusen kam es bei 2- bzw. 30-fach höherer Exposition als der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis (gemessen an der AUC) nicht zu einem Anstieg der Tumotinizidenz.

Reproduktionstoxizität

Fluticasonfuroat

Die Wirkungen nach inhalativer Anwendung von Fluticasonfuroat in Kombination mit Vilanterol bei Ratten waren ähnlich denen, die mit Fluticasonfuroat allein beobachtet wurden

Fluticasonfuroat war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen, verzögerte jedoch bei Ratten die Entwicklung und führte bei Kaninchen in maternotoxischen Dosen zu Fehlgeburten. Bei Ratten kam es bei ca. 3-lach höherer Exposition als der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis (gemessen an der AUC) nicht zu Wirkungen auf die Entwicklung.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat war bei Ratten nicht teratogen. In Inhalationsstudien bei Kaninchen verursachte Vilanteroltrifenatat ähnliche Wirkungen, wie sie bei anderen Beta-Agonisten beobachtet werden (Gaumenspalte, offene Augenlider, Verschmelzung der Brustbeinsegmente und Flexur/Malrotation der Extremitäten). Bei subkutaner Anwendung zeigten sich bei 84-fach höherer Exposition als der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis (gemessen an der AUC) keine Wirkungen.

Weder Fluticasonfuroat noch Vilanteroltrilenatat hatten bei Ratten negative Auswirkungen auf die Fertilität oder die prä- und postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen: 6 Wochen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Bei Außbewahrung im Kühlschrank sollte der Inhalator vor der Anwendung über mindestens eine Stunde wieder auf Raumtemperatur gebracht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Inhalator besteht aus einem hellgrauen Gehäuse, einer hellblauen Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zähwerk, verpackt in eine Schale aus Folienlaminat, die einen Beutel mit Trockenmittel enthält. Die Schale ist mit einer abziehbaren Deckfolie verschlossen.

Der Inhalator enthält zwei Streifen aus Aluminiumfolienlaminat mit 14 oder 30 Dosen.

Der Inhalator ist ein aus mehreren Komponenten zusammengesetztes Gerät und besteht aus Polypropylen, Polyethylen hoher Dichte, Polyoxymethylen, Polybutylenterephthelat, Acrylnitril-Butadien-Styrol, Polycarbonat und Edelstahl.

Packungsgrößen: Inhalatoren mit 14 oder 30 Dosen. Mehrfachpackung mit 3× Inhalatoren mit 30 Dosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise für die Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Vereinigtes Königreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/886/001 EU/1/13/886/002 EU/1/13/886/003 EU/1/13/886/004 EU/1/13/886/005 EU/1/13/886/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

.

Relvar® Ellipta® Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCH-LAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 80700 München Service Tel: 0800 1 22 33 55 Service Fax: 0800 1 22 33 66 E-Mail: produkt.info@gsk.com http://www.glaxosmithkline.de

Pae 16525/26 und 16966/69

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71 10831 Berlin

10