

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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,  
Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral,  
Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in  
Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V**

Vom 17. Juli 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten.....	4
4. Verfahrensablauf .....	4
5. Anlage .....	5

## 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 (G-BA) 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 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG wurde am 11. Dezember 2013 durch den G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt der Aufnahme des Arzneimittels Striverdi® Respimat® Lösung zur Inhalation mit dem Wirkstoff Olodaterol in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe), ein Dossier beim G-BA einzureichen. Ausbietungsdatum war der 15. Mai 2014. Mit Antwortschreiben vom 15. April 2014 (Posteingang 16. April 2014) teilte Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG mit, keine Nachweise für einen Zusatznutzen vorzulegen und erklärten ihr Einverständnis mit der Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“, in Stufe 2.

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. Der Wirkstoff Olodaterol hat den ATC-Code R03AC19.

Die bereits eingruppierten Wirkstoffe haben folgende ATC-Codes:

Formoterol	R03AC13
Indacaterol	R03AC18
Salmeterol	R03AC12

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

Olodaterol ist 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 „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Damit liegt bei der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V, bei der pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, 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 Olodaterol und zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen von Olodaterol 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 Olodaterol in die Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 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 Olodaterol 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 Olodaterol 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.

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes „Olodaterol hydrochlorid“
- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Lösung zur Inhalation“.

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 § 2 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

### 3. Bürokratiekosten

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

### 4. Verfahrensablauf

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Arbeitsgruppe § 35a	20.05.2014	Information, dass kein Dossiers zum maßgeblichen Zeitpunkt eingegangen ist, Beratung über die Eingruppierung in die betreffende Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	27.05.2014	Beratung über die Eingruppierung in die betreffende Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	08.07.2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17.07.2014	Beschlussfassung

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Anlage

**Arzneimittel-Festbeträge**

**Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes und einer neuen Darreichungsform**

**Stufe: 2**

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Beta2-Sympathomimetika, Inhalativ oral Gruppe: 1 <b>Wirkstoff</b> Olodaterol	Lösung zur Inhalation	2,5 µg = 1 wwg  (wwg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	60, 180	STRIVERDI	Boehringer Ingelheim

**Festbetragsgruppe:**

**Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

inhalative Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, **Lösung zur Inhalation**, Pulver zur Inhalation \*

**Wirkstoff**

**Vergleichsgröße**

Formoterol	19
Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	
Indacaterol	197,5
Indacaterol maleat	
<b>Olodaterol (neu)</b>	2,5
<b>Olodaterol hydrochlorid (neu)</b>	
Salmeterol	75,8
Salmeterol xinafoat	

<b>Wirkstoff</b>	<b>Olodaterol</b>
<b>Präparat</b>	<b>STRIVERDI</b>
<b>Hersteller</b>	<b>Boehringer Ingelheim</b>
<b>Darreichungsform</b>	<b>Lösung zur Inhalation</b>
<b>Einzelwirkstärke</b>	<b>2,5 µg</b>
<b>Packungsgröße</b>	<b>60, 180</b>

\* 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>

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken**

**Festbetragsgruppe:**

**Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff / -base</b>	<b>Einzelwirk- stärke</b>	<b>Verordnungs- anteil in %</b>	<b>Gewichtungs- wert</b>	<b>gewichtete Einzel- wirkstärke</b>
Olodaterol (neu)	2,5	0,0	1	2,5

Preis- und Produktstand: 15.05.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b>	<b>Summe der Gewichtungswerte</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte</b>
Olodaterol (neu)	2,5	1	2,5

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

## Gruppe 1

## Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral

gemeinsames Anwendungsgebiet: chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereich	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Formoterol	Asthma bronchiale	2	2	1-2 od. 2 od. 2-4	} 2
	chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD	2		1-2 od. 2 od. 2-4	
Indacaterol	chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1
Olodaterol (neu)	chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1
Salmeterol	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	} 2
	chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	

Preis- und Produktstand: 15.05.2014 /Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)</b>	<b>Applikations- faktor (APF)</b>	<b>Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF</b>
Olodaterol (neu)	2,5	1	2,5

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Festbetragsstufe 2**

**Festbetragsgruppe:**

**Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Vergleichsgröße</b>
Formoterol	19
Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	
Indacaterol	197,5
Indacaterol maleat	
Olodaterol (neu)	2,5
Olodaterol hydrochlorid (neu)	
Salmeterol	75,8
Salmeterol xinafoat	

**Gruppenbeschreibung:** inhalative Darreichungsformen  
verschreibungspflichtig  
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes  
Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation,  
Lösung 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>

**Tabelle: Anwendungsgebiete**

**Festbetragsgruppe:** Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral **Gruppe 1**

**gemeinsames Anwendungsgebiet:** chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD

**singuläres Anwendungsgebiet:** kein

**Präparat im singulären Anwendungsgebiet:** kein

Wirkstoff	Asthma bronchiale	chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD
Fenoterol	x	x
Indacaterol		x
Olodaterol (neu)		x
Salmeterol	x	x



STRIVERDI Respimat 2,5 µg/Hub 1x60 Hub Inhal.-Lsg.

4,0 ml BOEIN

P 10 177 001 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

**Inhaltsstoffe:****1 Sprühstoß enthält:**

- Olodaterol hydrochlorid 2,74 µg (Wirkstoff)
- entspricht: Olodaterol 2,5 µg
- Benzalkonium chlorid (Hilfsstoff)
- Dinatrium edetat-2-Wasser (Hilfsstoff)
- Citronensäure, wasserfreie (Hilfsstoff)
- Wasser, gereinigtes (Hilfsstoff)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse 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**

Striverdi® Respimat® 2,5 Mikrogramm/Hub Lösung zur Inhalation

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Die abgegebene Menge beträgt 2,5 Mikrogramm Olodaterol pro Hub (als Olodaterolhydrochlorid).

Die abgegebene Menge ist die Menge, die für den Patienten nach Passieren des Mundstücks verfügbar ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zur Inhalation  
Klare, farblose Lösung zur Inhalation

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den Respimat Inhalator eingesetzt und mit diesem verwendet werden.

Eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator.

Erwachsene

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 Mikrogramm Olodaterol, d.h. Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können Striverdi Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung  
Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung können Striverdi Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden.

Zur Anwendung von Striverdi Respimat bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung  
Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung können Striverdi Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Striverdi Respimat.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Striverdi Respimat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, soll der Patient von einem Arzt oder medizinisch-pharmazeutischem Fachpersonal im Gebrauch des Inhalators geschult werden.

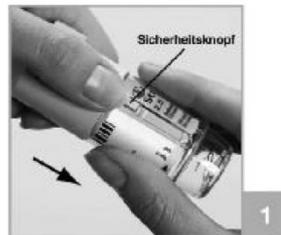
**Gebrauchsanweisung für Patienten**

Striverdi Respimat Inhalator und Striverdi Respimat Patrone

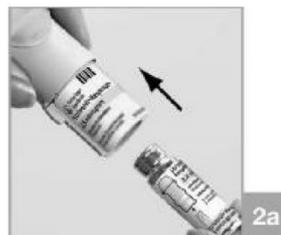


1) Einsetzen der Patrone

Die folgenden Schritte 1–6 müssen vor der ersten Anwendung durchgeführt werden:



**1** Drücken Sie bei geschlossener gelber Schutzkappe (A) auf den Sicherheitsknopf (E) und ziehen Sie währenddessen das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) ab.



**2a** Nehmen Sie die Patrone (H) aus der Schachtel. Schieben Sie das **schmale** Ende der Patrone in den Inhalator bis die Patrone **einrastet**.



**2b** Drücken Sie die Patrone **fest** gegen eine feste Oberfläche, um sicherzustellen, dass sie vollständig eingerastet ist. **Die Patrone schließt nicht bündig mit dem Inhalator ab, so dass der silberne Ring am unteren Ende der Patrone weiterhin sichtbar ist.**

Die Patrone darf anschließend nicht wieder entfernt werden.



**3** Stecken Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) wieder auf.  
Das durchsichtige Gehäuseunterteil darf anschließend nicht wieder entfernt werden.

2) Vorbereitung des Striverdi Respimat Inhalators für die erstmalige Anwendung



**4** Halten Sie den Striverdi Respimat Inhalator mit geschlossener gelber Schutzkappe (A) senkrecht.

Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) in Pfeilrichtung (schwarze Pfeile auf dem Etikett) bis es **einrastet** (eine halbe Umdrehung).



5 Öffnen Sie die gelbe Schutzkappe (A) bis zum Anschlag.



6 Halten Sie den Striverdi Respimat Inhalator in Richtung Boden und drücken Sie den Auslöser (D). Schließen Sie die gelbe Schutzkappe (A).

Wiederholen Sie die Schritte 4, 5 und 6 solange, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt.

Wiederholen Sie anschließend die Schritte 4, 5 und 6 noch weitere 3-mal um sicherzustellen, dass der Inhalator gebrauchsfertig ist.

Der Striverdi Respimat Inhalator ist nun für die Anwendung bereit.

Die vorbereitenden Schritte 1–6 beeinträchtigen nicht die Anzahl der verfügbaren Dosen. Nach dieser Vorbereitung wird der Striverdi Respimat Inhalator die vorgesehenen 60 Hübe (30 therapeutische Dosen) abgeben.

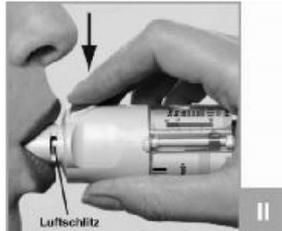
Tägliche Anwendung des Striverdi Respimat Inhalators

Wenden Sie den Striverdi Respimat Inhalator nur EINMAL TÄGLICH an. Inhalieren Sie dabei jeweils 2 HÜBE.



1 Halten Sie den Striverdi Respimat Inhalator mit geschlossener gelber Schutzkappe (A) senkrecht, um ein unbeabsichtigtes Auslösen zu verhindern.

Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) in Pfeilrichtung (schwarze Pfeile auf dem Etikett) bis es einrastet (eine halbe Umdrehung).



II Öffnen Sie die gelbe Schutzkappe (A) bis zum Anschlag.

Atmen Sie langsam und tief aus, umschließen Sie dann das Ende des Mundstücks mit den Lippen, ohne dass die Luftschlitze (C) verdeckt sind. Halten Sie den Striverdi Respimat Inhalator waagrecht in Richtung Rachen.

Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein, drücken Sie gleichzeitig den Auslöser (D) und atmen Sie weiter so lange wie möglich **langsam** ein. Halten Sie den Atem möglichst 10 Sekunden lang an oder solange, dass es nicht unangenehm wird.

III Wiederholen Sie die Schritte I und II, um die empfohlene therapeutische Dosis (2 HÜBE) zu inhalieren.

Wenden Sie diesen Inhalator nur EINMAL TÄGLICH an.

Schließen Sie die gelbe Schutzkappe bis zur nächsten Anwendung des Striverdi Respimat Inhalators.

Wenn der Striverdi Respimat Inhalator länger als **7 Tage** nicht verwendet wurde, muss ein Hub in Richtung Boden abgegeben werden.

Wurde der Striverdi Respimat Inhalator länger als **21 Tage** nicht verwendet, müssen die Schritte 4–6 erneut ausgeführt werden, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Dann müssen die Schritte 4–6 noch weitere 3-mal wiederholt werden.

Wann ist ein neuer Striverdi Respimat Inhalator zu besorgen?

Der Striverdi Respimat Inhalator enthält 60 Hübe (30 therapeutische Dosen). Das Zählwerk zeigt in etwa an, wie viele Hübe noch vorhanden sind.

Wenn der Anzeiger den Anfang des roten Bereiches der Skala erreicht, sind noch etwa 14 Hübe (Dosis für 7 Tage) vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt ist die Verordnung eines neuen Striverdi Respimat Inhalators notwendig.



Wenn der Anzeiger am Ende der roten Skala angelangt ist (d. h. wenn alle 60 Hübe = 30 therapeutische Dosen aufgebraucht sind), ist der Striverdi Respimat Inhalator leer und wird automatisch gesperrt. Das durchsichtige Gehäuseunterteil kann nicht mehr gedreht werden.

Spätestens 3 Monate nach der erstmaligen Anwendung sollte der Striverdi Respimat Inhalator entsorgt werden, selbst wenn das Arzneimittel noch nicht vollständig aufgebraucht ist.

Pflege des Inhalators

Reinigen Sie das Mundstück einschließlich der Metalldüse im Inneren des Mundstücks mindestens einmal wöchentlich mit einem feuchten Tuch oder Papiertuch.

Leichte Verfärbungen des Mundstücks haben keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Striverdi Respimat Inhalators.

Falls erforderlich, können Sie die Außenseite des Striverdi Respimat Inhalators mit einem feuchten Tuch abwischen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Striverdi Respimat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Olodaterol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Asthma

Striverdi Respimat darf bei Asthma nicht angewendet werden. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Olodaterol bei Asthma ist bisher nicht untersucht worden.

Akute Bronchospasmen

Als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung mit einmal täglicher Anwendung darf Striverdi Respimat nicht zur Behandlung akuter Bronchospasmen, d. h. nicht als Notfallmedikament, eingesetzt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Arzneimitteln sind nach der Anwendung von Striverdi Respimat allergische Reaktionen vom Soforttyp möglich.

Paradoxe Bronchospasmen

Wie andere Inhalativa kann auch Striverdi Respimat paradoxe Bronchospasmen auslösen, die lebensbedrohlich sein können. Falls ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Striverdi Respimat sofort abgesetzt und durch eine andere Therapie ersetzt werden.

#### Systemische Wirkungen

Lang-wirksame Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten dürfen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere ischämischer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Hypertonie oder einem Aneurysma, bei Patienten mit Krampfleiden oder Hyperthyreose, bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls (d.h. QT-Zeit > 0,44 s) sowie bei Patienten, die ungewöhnlich empfindlich auf sympathomimetische Amine ansprechen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit einem Herzinfarkt in den zurückliegenden 12 Monaten, mit instabilen oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, mit einem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz in den zurückliegenden 12 Monaten oder mit paroxysmaler Tachykardie (Pulsrate > 100/min) waren von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Daher ist die Erfahrung bei diesen Patientengruppen begrenzt. Striverdi Respimat darf bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Wie andere Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten kann auch Olodaterol bei manchen Patienten klinisch relevante kardiovaskuläre Wirkungen zeigen, die sich in beschleunigtem Puls, erhöhtem Blutdruck und/oder anderen Symptomen äußern. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung abzubauen. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Beta-Adrenozeptor-Agonisten EKG-Veränderungen beobachtet, z. B. eine Abflachung der T-Welle und eine Senkung der ST-Strecke. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist jedoch nicht bekannt.

#### Hypokaliämie

Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie auslösen, die zu unerwünschten kardiovaskulären Effekten führen kann. Der Abfall des Serum-Kaliumspiegels ist normalerweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleittherapie verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

#### Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen von Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen.

#### Anästhesie

Bei einer anstehenden Operation unter Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ist Vorsicht geboten, da die Anfälligkeit für die kardialen Nebenwirkungen von beta-adrenergen Bronchodilatoren verstärkt sein kann.

Striverdi Respimat sollte nicht zusammen mit anderen lang-wirksamen Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten angewendet werden.

Patienten, die bisher regelmäßig (z. B. 4-mal täglich) kurz-wirksame Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten inhaliert haben, sollten

angewiesen werden, diese nur noch zur Linderung bei akuten respiratorischen Symptomen anzuwenden.

Die Anwendung von Striverdi Respimat kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Adrenerge Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung anderer adrenerger Wirkstoffe (allein oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Striverdi Respimat verstärken.

##### Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Verstärkung der hypokalämischen Wirkung von Adrenozeptor-Agonisten führen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Beta-Blocker

Beta-Rezeptorenblocker können die Wirkung von Striverdi Respimat abschwächen oder antagonisieren. Darum darf Striverdi Respimat nur zusammen mit Beta-Rezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, wenn zwingende Gründe für die Anwendung vorliegen. Unter solchen Umständen können kardi selektive Beta-Blocker in Erwägung gezogen werden, doch sind diese mit Vorsicht anzuwenden.

##### MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva sowie Wirkstoffe, die die QTc-Zeit verlängern

Monoaminoxidase-Hemmer, trizyklische Antidepressiva oder andere Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, können die Wirkung von Striverdi Respimat auf das Herz-Kreislauf-System verstärken.

##### Pharmakokinetische Arzneimittel-Wechselwirkungen

In Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, als beispielhaftem Inhibitor der CYP2C9, wurden keine relevanten Auswirkungen auf die systemische Exposition gegenüber Olodaterol beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketocanazol, als potentem P-Glykoprotein- und CYP-Inhibitor, erhöhte die systemische Exposition gegenüber Olodaterol um ca. 70 %. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Olodaterol und Tiotropium hatte bei beiden Wirkstoffen keine relevanten Auswirkungen auf die systemische Exposition.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Olodaterol bei den im klinischen Alltag gemessenen Plasmakonzentrationen weder das CYP-Enzymsystem noch Wirkstoff-Transportproteine hemmt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Striverdi Respimat bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder

indirekte schädigende Wirkungen im Sinne einer Reproduktionstoxizität. Vorsichtshalber soll eine Anwendung von Striverdi Respimat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Wie andere Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten könnte Olodaterol aufgrund eines relaxierenden Effekts auf die Uterusmuskulatur den Geburtsvorgang hemmen.

##### Stillzeit

Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Striverdi Respimat bei stillenden Frauen. Es ist nicht bekannt, ob Olodaterol und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die verfügbaren pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Olodaterol und/oder seine Metabolite in die Milch übergehen.

Bei stillenden Müttern ist die systemische Exposition gegenüber Olodaterol und/oder seinen Metaboliten bei der therapeutischen Dosis von 5 Mikrogramm/Tag vernachlässigbar. Bedeutsame Auswirkungen auf das gestillte Kind sind daher nicht zu erwarten.

Die Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen oder auf die Behandlung mit Striverdi Respimat verzichtet bzw. die Behandlung unterbrochen werden soll, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Vorteile der Therapie für die Stillende getroffen werden.

##### Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Striverdi Respimat nicht vor. In präklinischen Studien mit Olodaterol zeigten sich keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Jedoch sollte den Patienten mitgeteilt werden, dass in klinischen Studien Schwindelanfälle aufgetreten sind und sie daher beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten. Beim Auftreten von Schwindel sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der empfohlenen Dosierung waren Nasopharyngitis, Schwindel, Hypertonie, Ausschlag (Rash) und Arthralgie. Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen von leichter bis mittelgradiger Ausprägung.

##### b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf dem Auftreten dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d.h. Ereignisse, die Olodaterol zugeordnet werden) in der 5-Mikrogramm-Olodaterol-Dosisgruppe (insgesamt 1.035 Patienten). Es handelt sich um Daten aus 6 gepoolten,

Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen in Parallelgruppen bei COPD-Patienten, mit einer Behandlungsdauer zwischen 4 und 48 Wochen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

**Sehr häufig** (≥ 1/10); **Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10); **Gelegentlich** (≥ 1/1.000 bis < 1/100); **Selten** (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); **Sehr selten** (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse/ MedDRA Terminologie	Häufigkeit
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Nasopharyngitis	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Schwindel	Gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Hypertonie	Selten
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Hautausschlag (Rash)	Gelegentlich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Arthralgie	Selten

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ein Hautausschlag (Rash) kann als Überempfindlichkeitsreaktion auf Striverdi Respimat angesehen werden. Wie bei allen topisch angewendeten Arzneimitteln können auch andere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

**d) Nebenwirkungsprofil von Beta2-Agonisten**  
Striverdi Respimat gehört zur Gruppe der lang-wirksamen Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten. Daher ist auf Anzeichen für bekannte Nebenwirkungen der Beta-Adrenozeptor-Agonisten zu achten, wie Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Myokardischämie, Angina pectoris, Hypertonie oder Hypotonie, Tremor, Kopfschmerzen, Nervosität, Insomnie, Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Eine Überdosierung von Olodaterol führt voraussichtlich zu den für Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten typischen Symptomen, z. B. Myokardischämie, Hypertonie oder Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Schwindel, Nervosität, Insomnie, Angstzustände, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

Behandlung von Intoxikationen

Die Behandlung mit Striverdi Respimat sollte abgebrochen werden. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt, in schweren Fällen eine Krankenhaus-einweisung. Wenn die Anwendung eines kardioselektiven Beta-Blockers erwogen wird, ist größtmögliche Vorsicht geboten, da Beta-Blocker Bronchospasmen auslösen können.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, selektive Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten; ATC-Code: R03AC19

Wirkmechanismus

Olodaterol weist eine hohe Affinität und hohe Selektivität für den humanen Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor auf.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Olodaterol an Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptoren eine 241-fach stärkere agonistische Wirkung als an Beta<sub>1</sub>-Adrenozeptoren und eine 2.299-fach stärkere agonistische Wirkung als an Beta<sub>3</sub>-Adrenozeptoren ausübt.

Die pharmakologischen Wirkungen dieses Wirkstoffes beruhen auf der Bindung und Aktivierung von Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptoren nach topischer Verabreichung durch Inhalation. Die Aktivierung dieser Rezeptoren in den Atemwegen führt zu einer Stimulierung der intrazellulären Adenylatzyklase, eines Enzyms, das die Synthese von zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) vermittelt. Ein erhöhter cAMP-Spiegel löst über die Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen eine Bronchodilatation aus.

Olodaterol verfügt über das präklinische Profil eines lang-wirksamen selektiven Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten (LABA) mit schnellem Wirkungseintritt und einer Wirkdauer von mindestens 24 Stunden.

Beta Adrenozeptoren werden in drei Subtypen eingeteilt, wobei Beta<sub>1</sub>-Adrenozeptoren vorwiegend in der Herzmuskulatur, Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptoren vorwiegend in der glatten Muskulatur der Atemwege und Beta<sub>3</sub>-Adrenozeptoren überwiegend im Fettgewebe exprimiert werden. Beta<sub>2</sub>-Agonisten führen zur Bronchodilatation. Der Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor ist zwar der vorherrschende adrenerge Rezeptor in der glatten Muskulatur der Atemwege, doch findet er sich auch auf der Oberfläche verschiedener anderer Zellen, z. B. auf Lungenepithel- und Endothelzellen und im Herzen. Die genaue Funktion der Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren im Herzen ist nicht bekannt, doch lässt ihr Vorhandensein darauf

schließen, dass selbst hochselektive Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten kardiale Wirkungen ausüben könnten.

**Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens**

Die Auswirkungen von Olodaterol auf das QT/QTc-Intervall im EKG wurden in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und Verum-(Moxifloxacin-)kontrollierten Studie an 24 gesunden männlichen und weiblichen Freiwilligen untersucht. Olodaterol in Einzeldosen von 10, 20, 30 und 50 Mikrogramm führte im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Verabreichung zu einer dosisabhängigen Zunahme der mittleren Veränderung des QT-Intervalls gegenüber Baseline: von 1,6 ms (10 Mikrogramm Olodaterol) bis 6,5 ms (50 Mikrogramm Olodaterol). Nach individueller Korrektur der QT-Zeiten lag die Obergrenze des zweiseitigen 90%-Konfidenzintervalls auf allen Dosisstufen bei weniger als 10 ms.

Die Effekte von 5 Mikrogramm und 10 Mikrogramm Striverdi Respimat auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus wurden im Rahmen der 48-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien anhand einer kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung über 24 Stunden (Langzeit-EKG) in einer Untergruppe von 772 Patienten beurteilt. Dabei wurden hinsichtlich der Größenordnung der mittleren Veränderungen von Herzfrequenz oder Extrasystolen keine dosis- oder zeitbedingten Tendenzen oder Muster beobachtet. Abweichungen der Extrasystolen gegenüber Baseline gegen Ende der Behandlung waren kein Anzeichen für bedeutsame Unterschiede zwischen 5 Mikrogramm bzw. 10 Mikrogramm Olodaterol und Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für Striverdi Respimat umfasste vier Paare von replizierten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit 3.533 COPD-Patienten (1.281 Patienten erhielten die 5 Mikrogramm-Dosis und 1.284 Patienten die 10 Mikrogramm-Dosis):

1. zwei replizierte, Placebo- und Verum-kontrollierte Parallelgruppenstudien über 48 Wochen mit Formoterol (12 Mikrogramm zweimal täglich) als aktiver Vergleichssubstanz (Studien 1 und 2)
2. zwei replizierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien über 48 Wochen (Studien 3 und 4)
3. zwei replizierte, Placebo- und Verum-kontrollierte 6-wöchige Crossover-Studien mit Formoterol (12 Mikrogramm zweimal täglich) als aktiver Vergleichssubstanz (Studien 5 und 6)
4. zwei replizierte, Placebo- und Verum-kontrollierte 6-wöchige Crossover-Studien mit Tiotropium Handihaler (18 Mikrogramm einmal täglich) als aktiver Vergleichssubstanz (Studien 7 und 8)

In allen Studien wurden Messungen der Lungenfunktion (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEV<sub>1</sub>) vorgenommen. In den 48-wöchigen Studien wurden sowohl die höchsten (AUC<sub>0-24</sub>) als auch die tiefsten Lungenfunktionswerte beurteilt, während in den 6-wöchigen Studien das

Lungenfunktionsprofil über ein kontinuierliches 24-Stunden-Dosierungsintervall ausgewertet wurde. In den beiden replizierten, Placebo- und Verum-kontrollierten 48-wöchigen Studien wurden außerdem der „Transition Dyspnea Index“ (TDI) als Maß für die Dyspnoe und der Fragebogen „St. George's Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) als ein Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet.

In das Phase-III-Studienprogramm wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit einer klinischen COPD-Diagnose, mindestens 10 Packungsjahren in der Raucheranamnese und mittelschwerer bis sehr schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation < 80 % des vorhergesagten Normalwertes (Stadien II-IV nach GOLD); Verhältnis FEV<sub>1</sub>/FVC nach Bronchodilatation < 70 %) eingeschlossen.

**Patientencharakteristika**

Die Mehrzahl der 3.104 Patienten, die für die weltweit durchgeführten 48-wöchigen Studien (Studien 1 und 2, Studien 3 und 4) rekrutiert wurden, war männlich (77 %) sowie „weiß“ (66 %) oder „asiatisch“ (32 %); das mittlere Lebensalter betrug 64 Jahre. Das mittlere FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation betrug 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). Die mittlere Ansprechbarkeit für Beta<sub>2</sub>-Agonisten lag bei 15 % des Ausgangswertes (0,160 l). Mit Ausnahme anderer lang-wirksamer Beta<sub>2</sub>-Agonisten waren alle Atemwegstherapeutika als Begleittherapie zulässig (z. B. Tiotropium [24 %], Ipratropium [25 %], inhalative Steroide [45 %], Xanthine [16 %]). Die Aufnahme der Patienten in die Studien erfolgte stratifiziert nach Tiotropium-Anwendung. Die primären Wirksamkeitsendpunkte in Bezug auf die Lungenfunktion waren in allen vier Studien die Veränderung der FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3</sub> gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung, sowie die Veränderungen des FEV<sub>1</sub>-Tiefstwertes (trough FEV<sub>1</sub>, vor der Inhalation) gegenüber den Ausgangswerten vor der Behandlung (nach 24 Wochen in den Studien 1 und 2, nach 12 Wochen in den Studien 3 und 4).

Die 6-wöchigen Studien (Studien 5 und 6, Studien 7 und 8) wurden in Europa und Nordamerika durchgeführt. In den Studien 5 und 6 war die Mehrzahl der 199 rekrutierten Patienten männlich (53 %) und „weiß“ (93 %); das mittlere Lebensalter betrug 63 Jahre. Das mittlere FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation betrug 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). Die mittlere Ansprechbarkeit für Beta<sub>2</sub>-Agonisten lag bei 17 % des Ausgangswertes (0,187 l). Mit Ausnahme anderer lang-wirksamer Beta<sub>2</sub>-Agonisten waren alle Atemwegstherapeutika als Begleittherapie zulässig (z. B. Tiotropium [24 %], Ipratropium [16 %], inhalative Steroide [31 %], Xanthine [0,5 %]). In den Studien 7 und 8 war die Mehrzahl der 230 rekrutierten Patienten männlich (69 %) und „weiß“ (99,6 %); das mittlere Lebensalter betrug 62 Jahre. Das mittlere FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation betrug 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). Die mittlere Ansprechbarkeit für Beta<sub>2</sub>-Agonisten lag bei 18 % des Ausgangswertes (0,203 l). Mit Ausnahme von anderen lang-wirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten und Anticholin-

nergika waren alle Atemwegstherapeutika als Begleittherapie zulässig (z. B. inhalative Steroide [49 %], Xanthine [7 %]).

**Lungenfunktion**

In den 48-wöchigen Studien bewirkte Striverdi Respimat (Inhalation von 5 Mikrogramm einmal täglich morgens) innerhalb von 5 Minuten nach der ersten Dosis eine signifikante Verbesserung (p < 0,0001) der Lungenfunktion (mittlere Zunahme des FEV<sub>1</sub> um 0,130 l, verglichen mit einem Ausgangswert von 1,18 l vor der Behandlung). Die signifikante Verbesserung der Lungenfunktion hielt über die Dauer von 24 Stunden an (mittlere Zunahme des FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3</sub> um 0,162 l im Vergleich zu Placebo, p < 0,0001; mittlere Zunahme des FEV<sub>1</sub>-Tiefstwertes (trough FEV<sub>1</sub>) um 0,071 l im Vergleich zu Placebo, p < 0,0001). Die Verbesserung der Lungenfunktion ließ sich bei Anwendern und Nicht-Anwendern von Tiotropium gleichermaßen beobachten. Das Ausmaß der bronchodilatatorischen Wirkung von Olodaterol (FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3</sub>) hing vom Grad der Reversibilität der Einschränkung des Atemflusses zu Behandlungsbeginn ab (gemessen unter Anwendung eines kurz-wirksamen Beta-Agonisten). Bei Patienten mit einem höheren Grad der Reversibilität zu Behandlungsbeginn zeigte Olodaterol generell eine stärkere bronchodilatatorische Wirkung als bei Patienten mit einem geringeren Grad der Reversibilität zu Behandlungsbeginn. Bei Patienten mit schwererer COPD hatten sowohl Olodaterol als auch die aktive Vergleichssubstanz eine geringere bronchodilatatorische Wirkung (gemessen in Liter). Die bronchodilatatorische Wirkung von Striverdi Respimat hielt über die 48-wöchige Behandlungsphase hinweg an. Striverdi Respimat führte im Vergleich zu Placebo außerdem zu einer Verbesserung der morgendlichen und abendlichen maximalen expiratorischen Atemflussrate (PEFR), die anhand der täglichen Aufzeichnungen der Patienten ermittelt wurde.

In den 6-wöchigen Studien bewirkte Striverdi Respimat im Vergleich zu Placebo über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall hinweg signifikant größere Effekte auf das FEV<sub>1</sub>: Mittlere Zunahme der FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3</sub> im Vergleich zu Placebo: 0,175 l (Studien 5 und 6) bzw. 0,211 l (Studien 7 und 8), jeweils p < 0,0001; mittlere Zunahme der FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-24</sub> im Vergleich zu Placebo: 0,137 l (Studien 5 und 6) bzw. 0,168 l (Studien 7

und 8), jeweils p < 0,0001; mittlere Zunahme des 24-Stunden-FEV<sub>1</sub>-Tiefstwertes (trough FEV<sub>1</sub>) im Vergleich zu Placebo: 0,102 l (Studien 5 und 6) bzw. 0,134 l (Studien 7 und 8), jeweils p < 0,0001.

Die Verbesserung der Lungenfunktion war vergleichbar mit der Wirkung von Formoterol zweimal täglich (Studien 5 und 6: mittlere Zunahme der FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3</sub> im Vergleich zu Placebo: 0,205 l; mittlere Zunahme des 24-Stunden-FEV<sub>1</sub>-Tiefstwertes (trough FEV<sub>1</sub>) im Vergleich zu Placebo: 0,108 l; jeweils p < 0,0001), und ebenso vergleichbar mit der Wirkung von Tiotropium einmal täglich mit dem Handlhaler angewendet (Studien 7 und 8: mittlere Zunahme der FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3</sub> im Vergleich zu Placebo: 0,211 l; mittlere Zunahme des 24-Stunden-FEV<sub>1</sub>-Tiefstwertes (trough FEV<sub>1</sub>) im Vergleich zu Placebo: 0,129 l; jeweils p < 0,0001).

**Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anwendung von Notfallmedikation, allgemeine Bewertung durch den Patienten**

In den replizierten, Placebo- und aktiv kontrollierten 48-wöchigen Studien (Studien 1 und 2) wurden auch der „Transition Dyspnea Index“ (TDI) und der Fragebogen „St. George's Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) verwendet.

Nach 24 Wochen gab es in Bezug auf den Dyspnoe-Score (TDI Focal Score) keine signifikanten Unterschiede zwischen Striverdi Respimat, Formoterol und Placebo. Dies lag an einer unerwarteten Verbesserung in der Placebogruppe in einer Studie (siehe Tabelle 1). In einer Post-hoc-Analyse, in der Behandlungsabbrüche berücksichtigt wurden, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Striverdi Respimat und Placebo.

**Siehe Tabelle 1**

Nach 24 Wochen verbesserte Striverdi Respimat im Vergleich zu Placebo den mittleren SGRQ-Gesamtscore signifikant (siehe Tabelle 2). Diese Verbesserung ließ sich für alle drei Kategorien des SGRQ nachvollziehen (Krankheitssymptome, Aktivitäten, Belastungen). Die Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores überstieg bei einer größeren Zahl der mit Striverdi Respimat als der mit Placebo behandelten Patienten den geringsten klinisch relevanten Unterschied (MCID) von 4 Einheiten (50,2 % versus 36,4 %, p < 0,0001). Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

**Tabelle 1: Dyspnoe-Score (TDI Focal Score) nach 24 Wochen Behandlung**

		Mittelwert nach Behandlungsgruppe	Differenz zu Placebo: Mittelwert (p-Wert)
Primäre Analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 Mikrogramm einmal täglich	1,9 (0,2)	0,3 (p = 0,1704)
	Formoterol 12 Mikrogramm zweimal täglich	1,8 (0,2)	0,2 (p = 0,3718)
Post-hoc-Analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 Mikrogramm einmal täglich	2,0 (0,2)	0,5 (p = 0,0270)
	Formoterol 12 Mikrogramm zweimal täglich	1,8 (0,2)	0,4 (p = 0,1166)

November 2013 520361132

020033-809

5

Tabelle 2: SGRQ-Gesamtscore nach 24 Wochen Behandlung

		Mittelwert nach Behandlungsgruppe (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert)	Differenz zu Placebo: Mittelwert (p-Wert)
Gesamtscore	Ausgangswert	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 Mikrogramm einmal täglich	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	Formoterol 12 Mikrogramm zweimal täglich	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Die mit Striverdi Respimat behandelten Patienten wendeten sowohl tagsüber als auch nachts weniger Salbutamol als Notfallmedikation an als die Patienten, die Placebo erhielten.

In allen 48-wöchigen Studien nahmen die mit Striverdi Respimat behandelten Patienten eine deutlichere Besserung ihrer Atemwegserkrankung wahr als die Patienten, die Placebo erhielten, wie anhand der PGR-Skala (Patient's Global Rating) ermittelt wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Striverdi Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

a) Allgemeine Einführung

Informationen zur Pharmakokinetik von Olodaterol wurden an gesunden Probanden sowie an COPD- und Asthma-Patienten nach Inhalation von Dosen im und oberhalb des therapeutischen Bereichs gewonnen.

Olodaterol zeigte eine lineare Pharmakokinetik mit einem dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition nach Inhalation von Einzeldosen zwischen 5 und 70 Mikrogramm sowie von Mehrfachdosen zwischen 2 und 20 Mikrogramm einmal täglich.

Bei wiederholter einmal täglicher Inhalation wurde nach 8 Tagen der Steady-State der Olodaterol-Plasmakonzentration erreicht. Das Ausmaß der Exposition nahm im Vergleich zu einer Einzeldosis bis auf das 1,8-fache zu.

b) Allgemeine Merkmale des Wirkstoffs nach Anwendung des Arzneimittels

Resorption

Die maximale Olodaterol-Plasmakonzentration wird normalerweise innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Inhalation des Arzneimittels erreicht. Bei gesunden Freiwilligen wurde die absolute Bioverfügbarkeit von Olodaterol nach Inhalation auf etwa 30% geschätzt, wohingegen die absolute Bioverfügbarkeit bei Verabreichung als Lösung zum Einnehmen weniger als 1% betrug. Somit wird die systemische Verfügbarkeit von Olodaterol nach Inhalation im Wesentlichen durch die Resorption über die Lunge bestimmt.

Verteilung

Olodaterol zeigt sowohl nach Inhalation als auch nach intravenöser Anwendung eine Multi-Kompartiment-Dispositionskinetik. Das Verteilungsvolumen ist hoch (1.110 l) und lässt auf extensive Verteilung im Gewebe schließen. Die Bindung von <sup>14</sup>C-Olodaterol an menschliche Plasmaproteine erfolgt *in vitro* konzentrationsunabhängig und liegt bei etwa 60%.

Olodaterol ist ein Substrat für die Transportproteine PGP, OAT1, OAT3 und OCT1. Für die folgenden Transportproteine ist Olodaterol kein Substrat: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 und OCT3.

Biotransformation

Olodaterol wird im Wesentlichen durch direkte Glucuronidierung sowie durch O-Demethylierung an der Methoxygruppe und nachfolgende Konjugation metabolisiert. Von den sechs bekannten Metaboliten bindet nur das unkonjugierte Demethylierungsprodukt an Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren. Dieser Metabolit ist jedoch nach fortgesetzter Inhalation der empfohlenen therapeutischen Dosis oder in bis zu 4-fach höherer Dosierung im Plasma nicht nachweisbar. Daher wird einzig Olodaterol als für die pharmakologische Wirkung relevant erachtet.

An der O-Demethylierung von Olodaterol sind die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C8 beteiligt, während CYP3A4 unbedeutend ist. An der Bildung von Olodaterol-Glucuroniden sind nachweislich die Isoformen UGT2B7, UGT1A1, UGT1A7 und UGT1A9 der Uridindiphosphat-Glycosyltransferase beteiligt.

Elimination

Die Gesamt-Clearance von Olodaterol bei gesunden Freiwilligen liegt bei 872 ml/min und die renale Clearance bei 173 ml/min.

Nach intravenöser Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem Olodaterol wurden 38% der radioaktiven Dosis im Urin und 53% in den Fäzes nachgewiesen. Der im Urin nachgewiesene Anteil an unverändertem Olodaterol lag nach intravenöser Gabe bei 19%. Nach oraler Anwendung wurden nur 9% der Radioaktivität (0,7% unverändertes Olodaterol) im Urin nachgewiesen, der Hauptanteil (84%) hingegen in den Fäzes gefunden. Über 90% der Dosis wurden innerhalb von 6 Tagen nach intravenöser bzw. 5 Tagen nach oraler Verabreichung ausgeschieden. Nach Inhalation belief sich die Ausscheidung von unverändertem Olodaterol im Urin innerhalb des Dosierintervalls bei gesunden Freiwilligen im Steady-State auf 5–7% der Dosis.

Nach Inhalation sinkt die Olodaterol-Plasmakonzentration in einem mehrphasigen Verlauf, die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 45 Stunden.

c) Patientencharakteristika

Unter Verwendung von Daten aus zwei kontrollierten klinischen Studien, an denen 405 Patienten mit COPD und 296 Patienten mit Asthma teilgenommen hatten, die mit Striverdi Respimat behandelt worden waren, wurde eine pharmakokinetische Metaanalyse durchgeführt.

Die Analyse zeigte, dass bei COPD-Patienten, ausgehend von den Effekten von Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht auf die systemische Exposition nach Inhalation von Striverdi Respimat, keine Dosisanpassung notwendig ist.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung gab es keine klinisch relevante Erhöhung der systemischen Exposition.

Leberinsuffizienz

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung zeigten weder bei der Olodaterol-Elimination noch bei der Proteinbindung Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde keine Studie durchgeführt.

Rasse

Der Vergleich pharmakokinetischer Daten innerhalb und zwischen Studien ergab eine Tendenz zu einer höheren systemischen Exposition für Japaner und „andere Asiaten“ im Vergleich zu „Kaukasierern“. In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr, an denen „Asiaten“ und „Kaukasier“ teilnahmen, die Striverdi Respimat in Dosen bis zum 2-fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis erhielten, ergaben sich keine Bedenken bezüglich der Sicherheit.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die klinische Relevanz wird als gering bewertet.

Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen im Mesovarium beobachtet, bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen am Uterus und von Leiomyosarkomen. Dies gilt als Klasseneffekt bei Nagetieren nach einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Beta<sub>2</sub>-Agonisten. Bisher sind Beta<sub>2</sub>-Agonisten nicht mit Krebserkrankungen beim Menschen in Zusammenhang gebracht worden.

Bei Ratten traten nach der Inhalation von Dosen bis zu 1.054 Mikrogramm/kg/Tag keine teratogenen Effekte auf. Diese Dosis entspricht etwa dem 1.600-fachen der empfohlenen täglichen Höchstdosis für Erwachsene (5 Mikrogramm), bezogen auf mg/m<sup>2</sup>. Bei trächtigen NZW-Kaninchen zeigte sich nach inhalativer Verabreichung einer Olodaterol-Dosis von 2.489 Mikrogramm/kg/Tag (mehr als das 3.500-fache der empfohlenen

täglichen Höchstdosis für Erwachsene, bezogen auf die AUC<sub>0-24</sub>) eine fetale Toxizität, wie sie typischerweise nach Beta-Adrenozeptor-Stimulation auftritt, u. a. ungleichmäßige Verknöcherung, verkürzte/verkrümmte Knochen, teilgeöffnete Augen, Gaumenspalte, kardiovaskuläre Abnormitäten. Nach einer Inhalationsdosis von 974 Mikrogramm/kg/Tag traten keine signifikanten Effekte auf. Diese Dosis entspricht etwa dem 1.580-fachen der empfohlenen täglichen Höchstdosis für Erwachsene, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzalkoniumchlorid  
Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Citronensäure  
Gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre  
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht einfrieren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Art und Material des Behältnisses, das in Kontakt mit dem Arzneimittel kommt: Die Lösung ist abgefüllt in einer Polyethylen/Polypropylen-Patrone mit einer Schutzkappe aus Polypropylen mit integriertem Silikon-dichtungsring. Die Patrone befindet sich in einem Aluminiumzylinder.  
Jede Patrone enthält 4 ml Lösung zur Inhalation.

Packungsgrößen und beigelegtes Medizinprodukt:  
Einzelpackung: 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)  
Doppelpackung: 2 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)  
Dreifachpackung: 3 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)  
Klinikpackung: 8 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

87146.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

22. November 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers in Deutschland

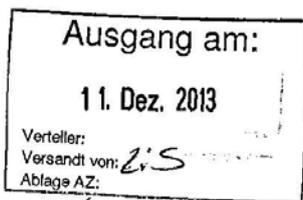
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon: 0800/77 90 900  
Telefax: 0 61 32/72 99 99  
E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
D- 55216 Ingelheim



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner:  
Dr. Antje Behring  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 2758380210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Beh

Datum:  
11.12.2013

#### **Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

am 22. November 2013 hat das Arzneimittel Striverdi Respimat® mit dem Wirkstoff Olodaterolhydrochlorid die Zulassung im dezentralen Zulassungsverfahren erhalten. Ihr Unternehmen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ist als Zulassungsinhaber gemeldet. Der Wirkstoff wird erstmals in Deutschland in den Verkehr gebracht. Das Arzneimittel fällt demnach unter die Regelungen des § 35a SGB V.

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist gemäß § 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird, durchzuführen. Als maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gilt die Aufnahme des Arzneimittels in die große deutsche Spezialitäten-Steuer (sog. Lauer-Steuer).

Da Striverdi Respimat® in den Anwendungsbereich des § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fällt, sind Sie gemäß § 11 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens von Striverdi Respimat® in Deutschland, ein vollständiges Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss einzureichen.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers.

Werden die erforderlichen Nachweise dem G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorgelegt, hat dies zur Folge, dass nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zu verwenden. Zudem sind im 5. Kapitel der Verfahrensordnung Regelungen zum Verfahren der Nutzenbewertung und der Beratung festgelegt. Wei-

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

tergehende Informationen zum Verfahren, zu den Nachweisen und zur Einreichung des Dossiers finden Sie unter

[http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/anzneimittel/nutzenbewertung\\_35a/](http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/anzneimittel/nutzenbewertung_35a/).

Sie haben die Möglichkeit gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu beantragen (Anforderungsformular für eine Beratung: Anlage I des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA ist auf unserer Internetseite zu finden

[www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/anzneimittel/nutzenbewertung35a/anlagen/#2](http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/anzneimittel/nutzenbewertung35a/anlagen/#2)).

Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die für die Nutzenbewertung vorzulegenden Unterlagen und Studien sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Antje Behring  
Referentin