Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Umeclidinium / Vilanterol (Anoro[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
EMA	European Medical Agency
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second (Forcierte Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
ICS	Inhalative Kortikosteroide
LABA	Langwirksamer beta-2-adrenerger Agonisten
LAMA	Langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist
PDE 4-Inhibitor	Phosphodiesterase 4-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
UMEC	Umeclidiniumbromid
VI	Vilanterol
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Anoro[®] ist ein Kombinationsprodukt aus den Wirkstoffen Umeclidinium und Vilanterol. Die Anwendung erfolgt mit Hilfe des Ellipta[®] Inhalators, der vorab abgemessene Einzeldosen beider Wirkstoffe zur Verfügung stellt.

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium, und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublettenzulassung Laventair[®].

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Umeclidiniumbromid/Vilanterol
Handelsname:	Anoro[®] Laventair[®]
ATC-Code:	R03AL03

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Anoro[®]			
Derzeit keine Markteinführung geplant.	EU/1/14/898/001	55 Mikrogramm / 22 Mikrogramm	7 Dosen
10045133	EU/1/14/898/002	55 Mikrogramm / 22 Mikrogramm	30 Dosen
10045156	EU/1/14/898/003	55 Mikrogramm / 22 Mikrogramm	3 x 30Dosen
Laventair[®]			
Derzeit keine Markteinführung geplant.	EU/1/14/899/001	55 Mikrogramm / 22 Mikrogramm	7 Dosen
Derzeit keine Markteinführung geplant.	EU/1/14/899/002	55 Mikrogramm / 22 Mikrogramm	30Dosen
Derzeit keine Markteinführung geplant.	EU/1/14/899/003	55 Mikrogramm / 22 Mikrogramm	3 x 30Dosen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Anoro[®] handelt es sich um ein Kombinationsprodukt aus den Wirkstoffen Umeclidiniumbromid (UMEC) und Vilanterol (VI) zur inhalativen Anwendung.

Bei UMEC handelt es sich um einen langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA). Bei VI handelt es sich um einen langwirksamen beta-2-adrenergen Agonisten (LABA). Die Wirkstoffe werden als sog. *Fixdosiskombination* mit Hilfe des Pulverinhalators Ellipta[®] als fest verbundenes System gemeinsam verabreicht. Beide Substanzen sind im Inhalationsgerät einzeln verblistert und werden erst unmittelbar vor der Inhalation zusammengeführt. Nach der oralen Inhalation wirken beide Bestandteile lokal auf die Atemwege und führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Bronchodilatation.

Der LAMA UMEC ist ein Chinuclidin-Derivat mit Aktivität an vielen Subtypen muscarinergere Rezeptoren. Umeclidinium übt seine bronchodilatatorische Aktivität durch kompetitive Hemmung der Bindung von Acetylcholin an die muscarinergere Rezeptoren auf der glatten Bronchialmuskulatur aus. Es weist am Subtyp M3 des humanen Muscarinrezeptors *in vitro* eine langsame Reversibilität und *in vivo* eine lange Wirkdauer auf, wenn es in präklinischen Modellen direkt in die Lunge verabreicht wird. UMEC wirkt über eine selektive Blockade an M3-Muskarinrezeptoren in der glatten Muskulatur einer möglichen Bronchienverengung entgegen.

Der LABA VI wirkt selektiv auf den Beta-2-Adrenorezeptor. Die pharmakologischen Wirkungen von beta-2-adrenergen Agonisten, einschließlich von VI, sind zumindest teilweise auf eine Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase zurückzuführen, das Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklischem AMP) katalysiert. Erhöhte Spiegel von zyklischem AMP bewirken eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und eine Hemmung der Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen (¹European Medicines Agency (EMA) 2014).

Pharmakologische Besonderheiten von Vilanterol sind dabei zum einen die hohe Beta2-Selektivität am Adrenorezeptor, was systemische Nebenwirkungen am übrigen Körper minimieren soll. (Beta1-Adrenorezeptoren werden insbesondere am Herzmuskel gefunden, Beta-3-Adrenorezeptoren vor allem am Fettgewebe und Beta-2-Rezeptoren gelten als spezifisch für die Lunge). Neben dieser Selektivität bzgl. Rezeptoren im Lungengewebe zeichnet sich Vilanterol aus durch einen schnellen Wirkungseintritt *in-vitro* (< 7 min), langer Wirkung am Rezeptor (dies ist verknüpft mit der langandauernden 24-Stundenwirkung bei einmal täglicher inhalativer Gabe) und einer hohen mikrosomalen hepatischen Metabolisierungsrate (²Procopiu, Panayiotis A.et al. 2010). Eine weitere pharmakologische Besonderheit vom Vilanterol mit Einfluss auf das medizinisch gewünschte, verminderte systemische Nebenwirkungspotential – u.a. am Herzmuskel – ist dabei seine **Antedrug-Eigenschaft**: bei topischer Applikation wirkt das Antedrug Vilanterol lokal am

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Applikationsort (in diesem Fall an der Lunge), während es bei Eintritt in den Blutkreislauf sehr rasch enzymatisch inaktiviert wird. (²Procopiou, Panayiotis A. et al. 2010).

Rationale zur Kombination von Umeclidinium & Vilanterol

Die Weite der Atemwege wird über das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Die duale Kombination von zwei unterschiedlichen Substanzklassen, einem sympathikonerg wirkenden Beta-2-Mimimetikum (VI) und einem parasympatholytisches Anticholinergikum (UMEC), vermittelt seine Wirkung zur Entspannung und zur relativen Erweiterung der glatten Muskulatur der Atemwege somit durch Ansetzen an verschiedenen Rezeptoren und Signalwegen. Die zellulären Wirkungsmechanismen, die von beiden Substanzen indiziert werden, unterstützen sich gegenseitig und wirken komplementär (³Cazzola, Marioet al. 2013). Durch die unterschiedliche Verteilung der spezifischen Rezeptoren in den Atemwegen kommt es zu einer komplementären Bronchienerweiterung. Zusätzlich scheinen Anticholinergika allgemein, aber nicht Beta-2-Mimetika, die Sekretion von Mukus in das Lumen Atemwege zu vermindern und damit zusätzlich den Atemfluss positiv zu beeinflussen (³Cazzola, Marioet al. 2013).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quelle

Alle COPD-Patienten erhalten ein kurzwirksames Spray, das die Atemwege rasch erweitert und als Notfallspray von den betroffenen Patienten stets mitgeführt wird und jederzeit zur Verfügung stehen soll, wenn im Tagesverlauf Symptome auftreten. Die **kurzwirksamen Notfallsprays** bewirken ein Erschlaffen der glatten Muskulatur in den Bronchien. Der Wirkeintritt setzt bereits wenige Minuten nach Verabreichung ein und hält – je nach Wirkstoff – 3 bis 6 Stunden an. Grundsätzlich unterschieden werden dabei kurzwirksame Betaagonisten wie Salbutamol (z. B. Sultanol[®] Dosier Aerosol (⁴Fachinformation Sultanol 2013), Fenoterol (z. B. Berotec[®] N 100 µg Dosier-Aerosol (⁵Fachinformation Berotec[®] 2012), Terbutalin (z. B. Aerodur[®] Turbohaler[®] (⁶Fachinformation Aerodur[®] 2013), von kurzwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten, wie Ipratropiumbromid (z. B. Atrovent[®] N Dosier-Aerosol (⁷Fachinformation Atrovent[®] 2011). Innerhalb der kurzwirksamen Betaagonisten ist die erwünschte Beta-2-Selektivität bei Salbutamol am höchsten.

Diese rasch- und kurzwirksamen Substanzen werden gemeinsam als Notfallsprays zusammengefasst und bilden den Grundstock der COPD-Therapie bei allen Schweregraden. Anoro[®] ist für die Erhaltungstherapie zugelassen und wird zusätzlich zu diesen kurzwirksamen Notfallsprays eingesetzt (¹European Medicines Agency (EMA) 2014).

Für die **Erhaltungstherapie** bei COPD-Patienten mit einer FEV₁ ≤80% vom SOLL sind in Deutschland verschiedene Substanzen und Substanzkombinationen zugelassen.

Dabei bilden die langwirksamen Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika) die Basis der Erhaltungstherapie (⁸Cazzola, Marioet al. 2012;⁹Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014;¹⁰Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). Durch Entspannung des Bronchialmuskeltonus (und damit Verminderung des Atemwegswiderstandes) und durch Abnahme der Lungenüberblähung erleichtern Bronchodilatoren die Atemarbeit und führen zu einer Symptomlinderung. Die Substanzen Salmeterol, Formoterol und Tiotropium wurden vom G-BA als ZVT benannt.

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Die Substanzen Formoterol und Salmeterol sind LABAs und wurden als ZVT benannt. Sie bewirken ebenfalls eine Entspannung der glatten Muskulatur in den Bronchien. Ihre Wirkung hält nach Inhalation etwa 12 Stunden an; die Substanzen werden entsprechend zweimal täglich inhaliert. Formoterol und Salmeterol sind beide potente Beta-2-Agonisten. Auf Grund der unterschiedlichen Molekülstrukturen zeichnet sich Formoterol durch einen rascheren Wirkungseintritt aus (¹¹Fachinformation Oxis 2011;¹²Fachinformation Serevent 2013).

Andere in Deutschland ebenfalls zugelassene LABAs sind Indacaterol und Olodaterol. Beide Substanzen haben eine hohe Beta-2-Selektivität und zusätzlich eine noch längere Wirkungsdauer, so dass eine einmal tägliche Inhalation ausreichend ist (¹³Fachinformation Onbrez 2013;¹⁴Fachinformation Striverdi® 2013).

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Tiotropium wurde vom G-BA als eine mögliche ZVT benannt. Tiotropium bewirkt eine Erweiterung der Atemwege durch selektive antagonistische Hemmung am den Acetylcholinrezeptoren des parasympathischen Systems. Dabei zeigt Tiotropium eine Spezifität für die M1 und M3-Rezeptorsubtypen, von denen es entsprechend langsam dissoziiert. Dies begründet die langanhaltende Wirkung und die nur einmal tägliche Inhalation (z. B. Spiriva® (¹⁵Fachinformation Spiriva 2013)).

Aclidinium (z. B. Bretaris® Genuair®) und Glycopyrronium (z. B. Seebri® Breezhaler®) sind ebenfalls seit deutlich kürzerer Zeit als Tiotropium in Deutschland für die Therapie der COPD zugelassene LAMAs. Glycopyrronium bewirkt über Bindung an den M3-Rezeptor eine langandauernde Bronchodilatation und ist ebenfalls für eine einmal tägliche Inhalation zugelassen. Aclidinium wird im Vergleich zu Tiotropium jedoch zweimal täglich eingesetzt. Der Wirkmechanismus von Aclidinium beruht ebenfalls auf der kompetitiven Bindung an M3-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur, wodurch eine Bronchodilatation bewirkt wird (¹⁶Fachinformation Bretaris 2014;¹⁷Fachinformation Seebri 2013).

Kombinationen von LAMAs und LABAs

Die Kombination von zwei komplementär wirkenden Bronchodilatoren LAMA plus LABA ist seit längerem bekannt. Pharmakologisch begründet wird so eine Kombination auch damit, dass a) LABAs zum einen die Ausschüttung von Acetylcholin, dem Überträgerstoff im parasympathischen System, der eine Bronchokonstriktion induziert, noch zusätzlich hemmen und damit, dass b) LAMAs wiederum die Wirkung von LABAs verstärken durch direkte Stimulation der Beta-2-Rezeptoren an der glatten Muskulatur.

Seit einigen Monaten ist nun in Deutschland die erste Fixkombination in einem Inhalator, Ultibro[®] Breezhaler[®], verfügbar. Ultibro[®] besteht aus einer Kombination aus Indacaterol und Glycopyrronium, deren Wirkungsmechanismen bereits oben erläutert wurden (¹⁸Fachinformation Ultibro 2014).

Inhalative Kortikosteroide (ICS)

Eine Dauerbehandlung mit ICS sollte vor allem bei COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen durchgeführt werden. Eine ICS-Therapie wird stets mit der Gabe von langwirksamen Bronchodilatoren kombiniert. Verschiedene Studien haben eine symptomatische Besserung und Verringerung der Exazerbationen durch die Kombinationstherapie von Beta-2-Sympathomimetika und ICS gezeigt (¹⁹Zervas, Eleftherios et al. 2013).

Beclometason, Budesonid, Fluticasonfuroat, Fluticasonpropionat u.a. gehören zur Gruppe der ICS und besitzen eine anti-inflammatorische Wirkung über Bindung an einen intrazellulären Steroidrezeptor. Durch die inhalative Anwendung wirken ICS vor allem in der Lunge, während systemische Nebenwirkungen minimiert werden (²⁰Fachinformation Flutide 2013; ²¹Fachinformation Viani 2013; ²²Fachinformation Relvar[®] 2013).

ICS regulieren das in der COPD erhöhte Vorkommen von Entzündungszellen in der Lunge wieder herunter. Diese etwa in Biopsien gezeigten Befunde korrelieren mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und einer verringerten Exazerbationshäufigkeit. ICS werden deshalb zur Verminderung von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen angewendet. ICS haben möglicherweise bei häufig exazerbierenden COPD-Patienten einen exazerbations-vermeidenden protektiven Effekt sowie einen Mortalitätsbenefit.

Theophyllin und Roflumilast stellen weitere zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD dar. Theophyllin weist ein breites Wirkspektrum auf: neben extrapulmonalen Wirkungen (wie z. B. der Gefäßdilatation) wirkt es durch Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße, Besserung der mukoziliären Clearance, Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen, Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion, Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion und Verstärkung der Zwerchfellkontraktion auf das respiratorische System. Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt (²³Fachinformation Bronchoretard[®] 2012). Roflumilast ist ein Phosphodiesterase 4 (PDE 4)-Inhibitor, eine nicht-steroidale, antiinflammatorisch wirksame Substanz, die sowohl

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst (²⁴Fachinformation Daxas 2013).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“	nein	08.05.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden dem Anhang I der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Anoro[®] entnommen (¹European Medicines Agency (EMA) 2014).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden dem Anhang I der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Anoro[®] (Stand Mai 2014) entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Anoro[®] wurden ebenfalls der Fachinformation sowie entsprechender Fachliteratur entnommen. Die weiteren für das Anwendungsgebiet empfohlenen und zugelassenen Arzneimittel wurden den Angaben in den nationalen und internationalen Leitlinien entnommen. Der Wirkmechanismus wurde mit Hilfe der Fachinformationen und zusätzlicher Publikationen beschrieben.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Referenzliste

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP EPAR: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2014. European Medicines Agency (EMA). (eingesehen am 14-3-2014)
2. Procopiou, Panayiotis A., Barrett, Victoria J., Bevan, Nicola J., Biggadike, Keith, Box, Philip C., Butchers, Peter R., Coe, Diane M., Conroy, Richard, Emmons, Amanda, and Ford, Alison J. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Long-acting β_2 Adrenergic Receptor Agonists Incorporating Metabolic Inactivation: An Antedrug Approach. *Journal of medicinal chemistry* 53, 4522-4530. 2010. ACS Publications.
3. Cazzola, Mario, Segreti, Andrea, and Matera, Maria Gabriella. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug design, development and therapy* 7, 1201. 2013. Dove Press.
4. Fachinformation Sultanol. 2013. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. (eingesehen am 6-5-2014)
5. Fachinformation Berotec®. 2012. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (eingesehen am 6-5-2014)
6. Fachinformation Aerodur®. 2013. Astra Zeneca GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
7. Fachinformation Atrovent®. 2011. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (eingesehen am 6-5-2014)
8. Cazzola, Mario, Page, Clive P., Calzetta, Luigino, and Matera, M. Gabriella. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacological reviews* 64, 450-504. 2012. ASPET.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) . 2014. (eingesehen am 27-1-2014)
10. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (Langfassung). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien . 2012. (eingesehen am 24-2-2012)
11. Fachinformation Oxis. 2011. Astra Zeneca GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
12. Fachinformation Serevent. 2013. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. (eingesehen am 6-5-2014)
13. Fachinformation Onbrez. 2013. Novartis Pharma GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
14. Fachinformation Striverdi®. 2013. Boehringer Ingelheim International GmbH.
15. Fachinformation Spiriva. 2013. Boehringer Ingelheim International GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Fachinformation Bretaris. 2014. Allmirall, S.A. (eingesehen am 6-5-2014)
17. Fachinformation Seebri. 2013. Novartis Pharma GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
18. Fachinformation Ultibro. 2014. Novartis Pharma GmbH.
19. Zervas, Eleftherios, Samitas, Konstantinos, Gaga, Mina, Beghe, Bianca, and Fabbri, M. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. Current drug targets 14, 192-224. 2013. Bentham Science Publishers.
20. Fachinformation Flutide. 2013. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. (eingesehen am 6-5-2014)
21. Fachinformation Viani. 2013. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. (eingesehen am 6-5-2014)
22. Fachinformation Relvar ®. 2013. GlaxoSmithKline GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
23. Fachinformation Bronchoretard®. 2012. Astellas Pharma GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
24. Fachinformation Daxas. 2013. Takeda GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)