

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tiotropium/Olodaterol
(*Spiolto[®] Respimat[®]*)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.08.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
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	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Arzneimittel (-kombinationen) im Anwendungsgebiet	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second (forciertes Einsekundenvolumen)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhaled corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
LABA	Long-acting beta2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; langwirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (langwirksames Anticholinergikum; langwirksamer Antagonist muskarinerger Rezeptoren)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PDE-4	Phosphodiesterase-4
PZN	Pharmazentralnummer
SABA	Short-acting beta2-agonist (kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; kurzwirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist)
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist (kurzwirksames Anticholinergikum; kurzwirksamer Antagonist muskarinerger Rezeptoren)

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.

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:	Tiotropiumbromid/Olodaterolhydrochlorid
Handelsname:	Spiolto[®] Respimat[®]
ATC-Code:	R03AL06

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
11024423	92213.00.00	Tiotropium 2,5 µg / Olodaterol 2,5 µg	4 mL
11024452	92213.00.00	Tiotropium 2,5 µg / Olodaterol 2,5 µg	3 x 4 mL

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.

Tiotropiumbromid

Tiotropiumbromid (pharmakologisch wirksamer Anteil und im Folgenden so bezeichnet: Tiotropium) ist ein spezifischer, langwirksamer Antagonist muskarinergere Acetylcholin-Rezeptoren (long-acting muscarinic antagonist, LAMA). Die in Deutschland gebräuchlichste Bezeichnung für einen Wirkstoff aus dieser Gruppe ist Anticholinergikum. Tiotropium weist eine ähnliche Affinität zu den muskarinergen Rezeptor-Subtypen M1 bis M5 auf. In den Atemwegen bindet Tiotropium kompetitiv und antagonistisch an die M1-, M2- und M3-Rezeptoren. Es dissoziiert schnell von den M2-Rezeptoren, aber nur langsam von den M1- und M3-Rezeptoren, weshalb die klinische Wirkung von Tiotropium vorwiegend auf der Blockade von deren Effekten beruht. Durch Bindung an die M1-Rezeptoren und vor allem die M3-Rezeptoren antagonisiert Tiotropium die cholinerge (bronchokonstriktive) Wirkung von Acetylcholin, was zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt (Lipson, 2006). Als N-quartäres Anticholinergikum ist Tiotropium nach inhalativer Applikation topisch (broncho-) selektiv und zeigt eine akzeptable therapeutische Breite, ehe es zu systemischen anticholinergen Wirkungen kommt (BI, 2014a; BI, 2014b).

Olodaterolhydrochlorid

Olodaterolhydrochlorid (pharmakologisch wirksamer Anteil und im Folgenden so bezeichnet: Olodaterol) ist ein langwirksamer selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist (long-acting beta2-agonist, LABA), auch Beta-2-Sympathomimetikum genannt. Die pharmakologischen Wirkungen von Olodaterol beruhen auf der Bindung und Aktivierung von Beta-2-Adrenozeptoren nach Inhalation. Die Aktivierung dieser Rezeptoren in den Atemwegen führt in den glatten Muskelzellen der Bronchialwand zu einer Stimulierung der intrazellulären Adenylatzyklase, eines Enzyms, das die Synthese von zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (3'-5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP) vermittelt. Ein erhöhter cAMP-Spiegel löst über die Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen eine Bronchodilatation aus (BI, 2013).

Spiolto[®] Respimat[®]

Spiolto[®] Respimat[®] enthält eine Wirkstoffkombination aus Tiotropiumbromid und Olodaterolhydrochlorid, die über einen einzigen Inhalator verabreicht wird und nur einmal täglich angewendet werden muss. Aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen hat die gleichzeitige Anwendung von Tiotropium und Olodaterol als Fixdosis-Kombinationsarzneimittel einen additiven bronchodilatatorischen Effekt gegenüber den Einzelsubstanzen (BI, 2015a).

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 Quellen.

Die medikamentöse Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) umfasst

- die Bedarfsmedikation bei akuten Beschwerden,
- die regelmäßige und langfristige Erhaltungstherapie,
- die Behandlung akuter Exazerbationen.

Spiolto[®] Respimat[®] ist gemäß der deutschen Zulassung indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

Die derzeit in Deutschland für die Dauerbehandlung der COPD zugelassenen Therapien sind in Tabelle 2-3 zusammengefasst.

Tabelle 2-3: Arzneimittel (-kombinationen) im Anwendungsgebiet

Anwendung in der COPD	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff
Bedarfs- und Erhaltungstherapie	SABA	Fenoterol Salbutamol Terbutalin
	SAMA	Ipratropium
	SAMA/SABA	Ipratropium/Fenoterol
Erhaltungstherapie	LABA	Bambuterol Clenbuterol Formoterol Indacaterol Olodaterol Salmeterol
	LAMA	Acclidinium Glycopyrronium Tiotropium Umeclidinium
	LAMA/LABA	Acclidinium/Formoterol Glycopyrronium/Indacaterol Tiotropium/Olodaterol Umeclidinium/Vilanterol
	LABA/ICS	Formoterol/Beclometason Formoterol/Budesonid Salmeterol/Fluticason Vilanterol/Fluticason
	ICS	Beclometason Budesonid Fluticason
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet		
Erst nach Einsatz von Anticholinergika und/oder Beta-2-Symathomimetika	Methylxanthine	Aminophyllin Theophyllin
Begleitend zur Therapie mit Bronchodilatator(en)	PDE-4-Inhibitoren	Roflumilast

Beta-2-Sympathomimetika

Die bronchodilatatorische Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika wird über die Aktivierung von Beta-2-Adrenozeptoren in den Bronchien vermittelt. Man unterscheidet zwischen kurzwirksamen (<12 Stunden) (short-acting beta2-agonist, SABA) und langwirksamen (LABA) Beta-2-Sympathomimetika (≥ 12 Stunden) (Ejiofor und Turner, 2013).

SABA

In Deutschland zugelassene SABA umfassen Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin. Die atemwegserweiternde Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten ein und hält etwa 3 bis

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6 Stunden an (Astra Zeneca GmbH, 2013; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2013; BI, 2014c).

LABA

Neben Olodaterol sind in Deutschland derzeit die LABA Bambuterol, Clenbuterol, Formoterol, Indacaterol und Salmeterol zur Behandlung der COPD zugelassen. LABA bewirken mit 12 bis 24 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als SABA (BI, 2013; Astra Zeneca GmbH, 2014a; BI, 2014d; Novartis Pharma GmbH, 2014a; Astra Zeneca GmbH, 2015a; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015a). Die LABA sind pharmakologisch vergleichbar, da ein identischer Wirkmechanismus zugrunde liegt, was sich auch in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe widerspiegelt.

Anticholinergika

Anticholinergika führen über die Blockade der Muskarinrezeptor-vermittelten Bronchokonstriktion zu einer Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur. Abhängig von der Halbwertszeit, der Selektivität und Verweildauer an den einzelnen Rezeptor-Subtypen unterscheidet man zwischen kurzwirksamen (<12 Stunden) (short-acting muscarinic antagonist, SAMA) und langwirksamen (LAMA) Anticholinergika (≥12 Stunden) (Ejiofor und Turner, 2013; Alagha et al.).

SAMA

Ipratropium ist derzeit das einzige in Deutschland zugelassene SAMA zur Behandlung der COPD. Die bronchodilatatorische Wirkung von Ipratropium setzt innerhalb von 15 Minuten ein und hält bis zu 6 Stunden an (BI, 2014e).

LAMA

Neben Tiotropium sind derzeit die LAMA Aclidinium, Glycopyrronium und Umeclidinium in Deutschland zugelassen. Ähnlich wie bei LABA hält die bronchodilatatorische Wirkung von LAMA bis zu 24 Stunden an (BI, 2014a; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2014; Novartis Pharma GmbH, 2014b; AstraZeneca GmbH, 2015a).

Kombinationstherapie aus Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika hat durch die Beeinflussung verschiedener pharmakologischer Wirkstellen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt gegenüber den Einzelsubstanzen (Astra Zeneca GmbH, 2015b; AstraZeneca GmbH, 2015b; BI, 2015b; BI, 2015a; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015b).

Inhalative Kortikosteroide

Inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids, ICS) wirken lokal antientzündlich, antiallergisch, antiexsudativ und antiödematös und normalisieren die Ansprechbarkeit auf Beta-2-Sympathomimetika (Astra Zeneca GmbH, 2014b). Eine Dauertherapie mit systemischen Kortikosteroiden wird aufgrund der häufigen unerwünschten Wirkungen nicht empfohlen (Bundesärztekammer et al., 2012). Neben ICS-Monopräparaten sind

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kombinationspräparate aus einem LABA und ICS in Deutschland zugelassen. Eine ICS-Therapie wird mit der Gabe von langwirksamen Bronchodilatoren kombiniert und soll als Langzeitbehandlung vorrangig für Patienten mit einem hohen Risiko für Exazerbationen eingesetzt werden (GOLD, 2015).

Methylxanthine

Die Wirkmechanismen von Theophyllin und Aminophyllin (Ethylendiamin-Salz des Theophyllins) sind bisher noch nicht vollständig geklärt (ratiopharm GmbH, 2014; Takeda GmbH, 2015). Das oral verabreichte Theophyllin ist ein schwächerer Bronchodilatator als ein Anticholinergikum oder ein Beta-2-Sympathomimetikum (GOLD, 2015).

Die Gabe von Theophyllin sollte bei der Behandlung der stabilen COPD wegen der geringeren Effizienz, zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite erst nach Gabe von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika eingesetzt werden, bei akuten Exazerbationen zusätzlich erst nach dem Einsatz systemischer Kortikosteroide (Bundesärztekammer et al., 2012).

PDE-4-Inhibitoren

Der Phosphodiesterase-4 (PDE-4)-Inhibitor Roflumilast ist eine nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Substanz, die sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst. Durch die Hemmung der PDE-4 steigt die intrazelluläre cAMP-Konzentration, wodurch die Aktivierung inflammatorischer Zellen unterdrückt wird (Braun, 2010; Takeda GmbH, 2013). Roflumilast kann begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD (expiratorisches Einsekundenvolumen [forced expiratory volume in 1 second], FEV1 <50% Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit eingesetzt werden (Takeda GmbH, 2013).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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
Spiolto [®] Respimat [®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.	nein	01.07.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] entnommen (BI, 2015a).

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 2-5 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 neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
keine weiteren Anwendungsgebiete	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels wurden der Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] entnommen. Die Beschreibung der Therapieempfehlungen wurde der letztgültigen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und – da diese am 01.01.2013 ihre Gültigkeit verloren hat – dem international als grundlegende Referenz akzeptierten Report der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) entnommen. Für die Beschreibung anderer in Deutschland bereits zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden entsprechende Fachliteratur sowie die jeweiligen Fachinformationen herangezogen.

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.

- [1] Alagha, K., Palot, A., Sofalvi, T., et al. 2014. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther Adv Chronic Dis*, 5 (2), 85-98.
- [2] Astra Zeneca GmbH. 2013. Fachinformation Aerodur[®] Turbohaler[®] 0,5mg, Pulver zur Inhalation. Stand Juni 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [3] Astra Zeneca GmbH. 2014a. Fachinformation Bambec[®] 10 mg Tabletten. Stand Juni 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [4] Astra Zeneca GmbH. 2014b. Fachinformation Pulmicort[®] Turbohaler[®] 200 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [5] Astra Zeneca GmbH. 2015a. Fachinformation Oxis[®] Turbohaler[®] 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand Januar 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [6] Astra Zeneca GmbH. 2015b. Fachinformation Duaklir[®] Genuair[®] 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand Februar 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [7] AstraZeneca GmbH. 2015a. Fachinformation Eklira[®] Genuair[®] 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand April 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [8] AstraZeneca GmbH. 2015b. Fachinformation Brimica[®] Genuair[®] 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand Februar 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [9] BI. 2013. Fachinformation Striverdi[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm/Hub Lösung zur Inhalation. Stand November 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [10] BI. 2014a. Fachinformation Spiriva[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm Lösung zur Inhalation. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [11] BI. 2014b. Fachinformation Spiriva[®] 18 Mikrogramm. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 17.06.2015].
- [12] BI. 2014c. Fachinformation Berotec[®] N 100 µg Dosier-Aerosol. Stand Februar 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [13] BI. 2014d. Fachinformation Spiropent[®] 0,02 mg Tabletten. Stand März 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [14] BI. 2014e. Fachinformation Atrovent[®] 250 µg/2 ml Fertiginhalat. Stand September 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [15] BI. 2015a. Fachinformation Spiolto[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Stand Juli 2015.
- [16] BI. 2015b. Fachinformation Berodual[®] Respimat[®] 20/50 Mikrogramm/Dosis Lösung zur Inhalation. Stand März 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [17] Braun, J. 2010. Roflumilast bei symptomatischer COPD. Eine neue medikamentöse Therapie? *Pneumologie*, 7 125-127.
- [18] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Langfassung. Version 1.9. Januar 2012. Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [19] Ejiófor, S. & Turner, A. M. 2013. Pharmacotherapies for COPD. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 7 17-34.
- [20] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. 2013. Fachinformation Sultanol[®] Dosier Aerosol 100 Mikrogramm/Dosis Druckgasinhalation, Suspension. Stand November 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [21] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. 2014. Fachinformation Incruse[®] 55 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Stand Dezember 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.06.2015].
- [22] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. 2015a. Fachinformation Serevent[®] Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis, Druckgasinhalation, Suspension / Serevent[®] Diskus[®] 50 µg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Stand Februar 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [23] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. 2015b. Fachinformation ANORO[®] 55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Stand März 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [24] GOLD. 2015. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Verfügbar: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [25] Lipson, D. A. 2006. Tiotropium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 1 (2), 107-14.
- [26] Novartis Pharma GmbH. 2014a. Fachinformation Onbrez[®] Breezhaler[®] 150/300 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand Oktober 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [27] Novartis Pharma GmbH. 2014b. Fachinformation Seebri[®] Breezhaler[®] 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand Juni 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [28] ratiopharm GmbH. 2014. Fachinformation Theophyllin retard-ratiopharm[®] 125 mg/- 250 mg/- 375 mg/- 500 mg Retardkapse. Stand April 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [29] Takeda GmbH. 2013. Fachinformation Daxas[®] 500 Mikrogramm Filmtabletten. Stand August 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [30] Takeda GmbH. 2015. Fachinformation Aminophyllin[®] 125 mg. Stand Januar 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].