1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 184 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 200 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede abgegebene Dosis enthält etwa 25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Weißes Pulver in einem hellgrauen Inhalator (Ellipta) mit einer gelben Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer $Beta_2$-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen $Beta_2$-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen $Beta_2$-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Asthma

Asthma-Patienten sollten die Stärke von Relvar Ellipta erhalten, die die für den Schweregrad ihrer Erkrankung geeignete Dosis Fluticasonfuroat (FF) enthält. Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass bei Asthma-Patienten 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat einmal täglich ungefähr 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat (FP) zweimal täglich entsprechen, während 200 Mikrogramm Fluticasonfuroat einmal täglich ungefähr 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat zweimal täglich entsprechen.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die eine niedrige bis mittlere Dosis eines inhalativen Kortikosteroids in Kombination mit einem langwirksamen $Beta_2$-Agonisten benötigen, sollte die Anfangsdosis eine Inhalation Relvar Ellipta 92/22 Mikrogramm einmal täglich betragen. Bei Patienten, die mit Relvar Ellipta 92/22 Mikrogramm nicht ausreichend eingestellt sind, kann die Dosis auf 184/22 Mikrogramm erhöht werden, was zu einer weiteren Verbesserung der Asthmakontrolle führen kann.

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

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die eine höhere Dosis eines inhalativen Kortikosteroids in Kombination mit einem langwirksamen $Beta_2$-Agonisten benötigen, sollte Relvar Ellipta 184/22 Mikrogramm in Betracht gezogen werden.

Üblicherweise verspüren Patienten innerhalb von 15 Minuten nach Inhalation von Relvar Ellipta eine Verbesserung ihrer Lungenfunktion.
Jedoch sollten die Patienten darüber informiert werden, dass eine regelmäßige tägliche Anwendung erforderlich ist, um die Asthmasymptome unter Kontrolle zu halten, und dass die Anwendung auch bei Symptomfreiheit fortgesetzt werden sollte.

Wenn in der Zeit bis zur nächsten Inhalation Symptome auftreten, sollte zur sofortigen Linderung ein inhalativer kurzwirksamer $Beta_2$-Agonist angewendet werden.

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

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Relvar Ellipta bei Kindern unter 12 Jahren im Anwendungsgebiet Asthma sind nicht erwiesen. Relvar Ellipta darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden. Aktuell verfügbare Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Nierenfunktion

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

Einschränkung der Leberfunktion

Studien bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Leberfunktion zeigten eine erhöhte systemische Exposition von Fluticasonfuroat (sowohl C_{max} als auch AUC) (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen, da bei diesen Patienten das Risiko systemischer steroidbedingter Nebenwirkungen erhöht sein kann.
Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion beträgt die Höchstdosis 92/22 Mikrogramm (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Relvar Ellipta ist nur zur oralen Inhalation bestimmt.

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

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

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

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

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

Der Ellipta-Inhalator ist in einer Schale verpackt, die zur Verringerung der Feuchtigkeit einen Beutel mit Trockenmittel enthält. Der Beutel mit dem Trockenmittel ist wegzuwerfen. Er darf nicht geöffnet, gegessen oder inhaliert werden.

Der Patient sollte angewiesen werden, die Schale erst zu öffnen, wenn er bereit ist, eine Dosis zu inhalieren.

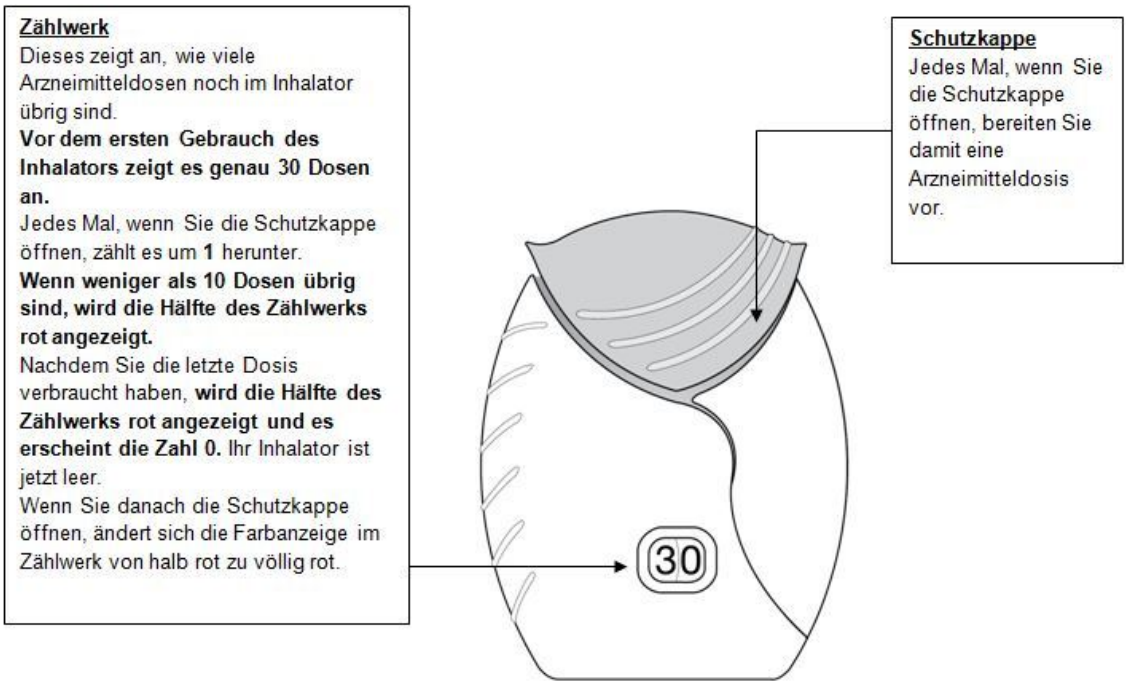
Wenn der Inhalator aus der Schale genommen wird, befindet er sich in geschlossenem Zustand. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist auf das Etikett des Inhalators auf den dafür vorgesehenen Platz zu schreiben. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist 6 Wochen nach dem Datum des Öffnens der Schale. Nach diesem Datum soll der Inhalator nicht mehr verwendet werden. Die Schale kann nach dem ersten Öffnen weggeworfen werden.

Die folgende Schritt-für-Schritt-Anleitung für den Ellipta-Inhalator mit 30 Dosen (Bedarf für 30 Tage) gilt auch für den Ellipta-Inhalator mit 14 Dosen (Bedarf für 14 Tage).

Hinweise für die Anwendung

1. Lesen Sie dies, bevor Sie beginnen

Wenn die Schutzkappe des Inhalators geöffnet und geschlossen wird, ohne dass das Arzneimittel inhaliert wird, geht diese Dosis verloren. Die verlorene Dosis verbleibt sicher im Inhalator, steht aber nicht mehr zur Inhalation zur Verfügung.
Es ist somit nicht möglich, bei einer Inhalation versehentlich zu viel Arzneimittel oder die doppelte Dosis zu inhalieren.

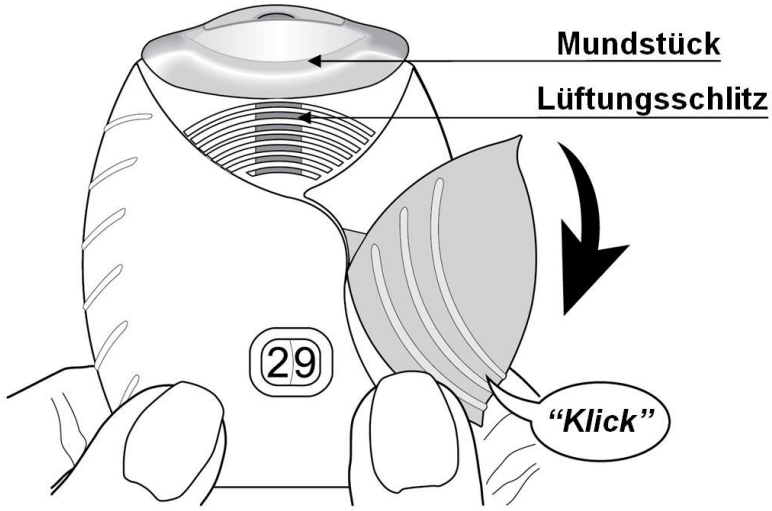


2. Vorbereitung einer Dosis

Öffnen Sie die Schutzkappe erst, wenn Sie für die Inhalation einer Dosis bereit sind. Der Inhalator darf jetzt nicht geschüttelt werden.

Schieben Sie die Schutzkappe herunter, bis ein „Klicken" zu hören ist. Das Arzneimittel ist jetzt zum Inhalieren bereit.

Zur Bestätigung zählt das Zählwerk um 1 herunter. Wenn das Zählwerk nicht herunter zählt, das „Klicken" aber zu hören ist, gibt der Inhalator keine Dosis ab. In diesem Fall ist der Inhalator in die Apotheke zurückzubringen und dort um Rat zu fragen.

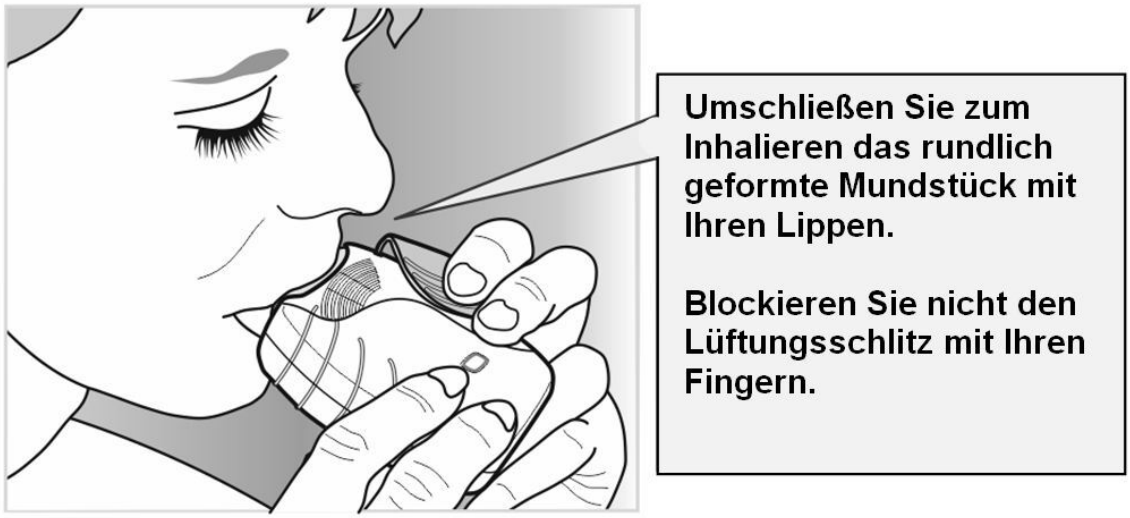


3. Wie das Arzneimittel zu inhalieren ist

Der Inhalator ist zuerst vom Mund entfernt zu halten und es ist so weit wie möglich auszuatmen, aber ohne dabei in den Inhalator hineinzuatmen.

Das Mundstück ist zwischen die Lippen zu setzen und die Lippen sollten es dann fest umschließen. Während der Anwendung dürfen die Lüftungsschlitze nicht mit den Fingern blockiert werden.

- Atmen Sie in einem langen, gleichmäßigen und tiefen Atemzug ein. Der Atem ist so lange wie möglich anzuhalten (mindestens 3 - 4 Sekunden).
- Nehmen Sie den Inhalator vom Mund.
- Atmen Sie langsam und ruhig aus.



Möglicherweise kann das Arzneimittel weder geschmeckt noch gefühlt werden, auch wenn der Inhalator richtig angewendet wurde.

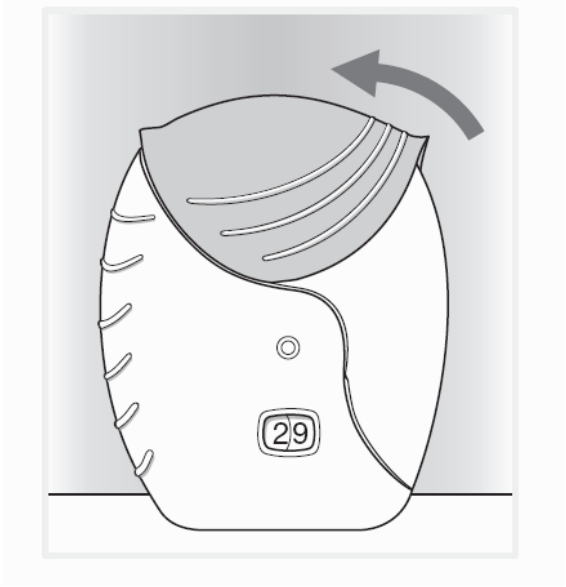
Das Mundstück des Inhalators kann unter Verwendung eines trockenen Tuchs vor dem Schließen der Schutzkappe gereinigt werden.

4. Schließen Sie den Inhalator und spülen Sie Ihren Mund aus

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

Spülen Sie Ihren Mund mit Wasser aus, nachdem Sie den Inhalator angewendet haben. Schlucken Sie das Wasser nicht.

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



4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Erkrankung

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

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

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

Paradoxer Bronchospasmus

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

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen) können bei sympathomimetischen Arzneimitteln, einschließlich Relvar Ellipta, auftreten. In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit mittelschwerer COPD und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder einer entsprechenden Vorgeschichte gab es im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten, die Fluticasonfuroat/Vilanterol erhielten. Dennoch sollte Fluticasonfuroat/Vilanterol bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen, Thyreotoxikose, unkorrigierter Hypokaliämie oder bei Patienten mit einer Prädisposition zu niedrigen Serumkaliumspiegeln mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion

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

Systemische Kortikosteroidwirkungen

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

Fluticasonfuroat/Vilanterol sollte bei Patienten mit Lungentuberkulose oder bei Patienten mit chronischen oder unbehandelten Infektionen mit Vorsicht angewendet werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Hyperglykämie

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

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Pneumonie bei Asthma-Patienten

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wechselwirkungen mit Betablockern

Beta$_2$-Blocker können die Wirkung von beta$_2$-adrenergen Agonisten abschwächen oder aufheben. Die gleichzeitige Anwendung von sowohl nichtselektiven als auch selektiven Beta$_2$-Blockern sollte vermieden werden, sofern keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung vorliegen.

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

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

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir oder cobicistathaltiger Produkte), da die Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition von Fluticasonfuroat und Vilanterol besteht. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Eine CYP3A4-Interaktionsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei gesunden Probanden mit der Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (184/22 Mikrogramm) und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung erhöhte die Mittelwerte der $AUC_{(0 - 24)}$ und der C_{max} von Fluticasonfuroat um 36 % bzw. 33 %. Die Zunahme der Exposition von Fluticasonfuroat ging mit einer Abnahme des über 0 - 24 Stunden gewichteten mittleren Serumcortisolspiegels um 27 % einher. Die gleichzeitige Anwendung erhöhte die Mittelwerte der $AUC_{(0 - t)}$ und der C_{max} von Vilanterol um 65 % bzw. 22 %. Die Zunahme der Vilanterol-Exposition war nicht mit einer Zunahme der durch den Beta$_2$-Agonisten bedingten systemischen Wirkungen auf Herzfrequenz, Blutkaliumspiegel oder QTcF-Intervall verbunden.

Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein-Inhibitoren

Fluticasonfuroat und Vilanterol sind beide Substrate von P-Glycoprotein (P-gp). Eine klinische Studie zur Pharmakologie bei gesunden Probanden, die gleichzeitig Vilanterol und den starken P-gp-Inhibitor und moderaten CYP3A4-Inhibitor Verapamil erhielten, zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Vilanterol. Klinische Studien zur Pharmakologie mit einem spezifischen P-gp-Inhibitor und Fluticasonfuroat wurden nicht durchgeführt.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder im Rahmen einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Fluticasonfuroat/Vilanterol verstärken. Relvar Ellipta sollte nicht zusammen mit anderen langwirksamen beta$_2$-adrenergen Agonisten oder Arzneimitteln, die langwirksame beta$_2$-adrenerge Agonisten enthalten, angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Fluticasonfuroat oder Vilanteroltrifenatat und/oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Jedoch sind andere Kortikosteroide und Beta$_2$-Agonisten in der Muttermilch nachweisbar (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Fluticasonfuroat und Vilanterol waren Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Mit Ausnahme von Pneumonien und Frakturen war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Asthma und COPD ähnlich. In den klinischen Studien wurden Pneumonien und Frakturen bei COPD-Patienten häufiger beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).
Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie* Infektion der oberen Atemwege Bronchitis Influenza Candidiasis im Mund- und Rachenraum	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Hautausschlag und Urtikaria	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig Selten
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Extrasystolen Palpitationen Tachykardie	Gelegentlich Selten Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis Schmerzen im Oropharynx Sinusitis Pharyngitis Rhinitis Husten Dysphonie Paradoxer Bronchospasmus	Sehr häufig Häufig Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Rückenschmerzen Frakturen** Muskelkrämpfe	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig

*, ** Siehe unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)*

In einer zusammenfassenden Analyse von zwei identisch angelegten 1-Jahres-Studien bei mittelschwerer bis schwerer COPD (mittleres prognostiziertes postbronchodilatatorisches FEV_1 beim Screening 45 %, Standardabweichung (SD) 13 %) mit einer Exazerbation im Vorjahr (n = 3.255) war die Anzahl von Pneumonien pro 1.000 Patientenjahre 97,9 bei FF/VI 184/22 Mikrogramm, 85,7 in der FF/VI 92/22 Mikrogramm-Gruppe und 42,3 in der VI 22 Mikrogramm-Gruppe. Für schwere Pneumonien war die korrespondierende Anzahl an Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre entsprechend 33,6, 35,5 und 7,6, während für schwerwiegende Pneumonien die korrespondierende Fallzahl pro 1.000 Patientenjahre 35,1 mit FF/VI 184/22 Mikrogramm, 42,9 mit FF/VI 92/22

Mikrogramm und 12,1 mit VI 22 Mikrogramm war. Die bezüglich der Exposition adjustierten Fälle einer Pneumonie mit tödlichem Ausgang waren 8,8 für FF/VI 184/22 Mikrogramm im Vergleich zu 1,5 für FF/VI 92/22 Mikrogramm und 0 für VI 22 Mikrogramm.

In einer placebokontrollierten Studie (SUMMIT) bei Patienten mit mittelschwerer COPD (mittlerer Prozentsatz des postbronchodilatatorischen FEV_1 60 %, SD 6 % beim Screening) und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder einer entsprechenden Vorgeschichte betrug die Inzidenz von Pneumonien mit FF/VI, FF, VI und Placebo: Nebenwirkungen (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); schwerwiegende Nebenwirkungen (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); letal verlaufene Pneumonien, die dem Behandlungszeitraum zugeordnet wurden (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); hochgerechnet auf die Exposition betrugen die Anteile (pro 1000 Behandlungsjahre): Nebenwirkungen (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); schwerwiegende Nebenwirkungen (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); letal verlaufene Pneumonien, die dem Behandlungszeitraum zugeordnet wurden (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

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

***Frakturen*

In zwei identisch angelegten 12-monatigen Studien mit insgesamt 3.255 COPD-Patienten war die Inzidenz von Knochenfrakturen in allen Behandlungsgruppen insgesamt niedrig. Dabei war die Inzidenz in allen mit Relvar Ellipta behandelten Gruppen höher (2 %) als in der Gruppe mit Vilanterol 22 Mikrogramm (< 1 %). Auch wenn in den mit Relvar Ellipta behandelten Gruppen mehr Frakturen auftraten als in der Gruppe mit Vilanterol 22 Mikrogramm, traten bei < 1 % der Patienten in den Behandlungsarmen mit Relvar Ellipta und Vilanterol die üblicherweise mit einer Kortikosteroidtherapie assoziierten Frakturen (z. B. Spinalkompression/thorakolumbale Wirbelfrakturen, Hüft- und Acetabulumfrakturen) auf.

Bei der SUMMIT Studie betrug die Inzidenz aller Frakturereignisse unter FF/VI, FF, VI und Placebo 2 % in jedem Arm; die Inzidenz von Frakturen, die für gewöhnlich mit der Anwendung von ICS assoziiert sind, betrug weniger als 1 % in jedem Arm. Hochgerechnet auf die Exposition betrugen die Anteile (pro 1000 Behandlungsjahre) für alle Frakturen jeweils 13,6; 12,8; 13,2; 11,5 und für Frakturen, die für gewöhnlich mit der Anwendung von ICS assoziiert sind, jeweils 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.
In einer zusammenfassenden Analyse von 11 Studien bei Asthma (7.034 Patienten) war die Inzidenz von Frakturen < 1 % und diese waren dabei meist mit einem Trauma verbunden.

Meldung des Verdachts auf 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Eine Überdosierung von Fluticasonfuroat/Vilanterol kann Anzeichen und Symptome aufgrund der Wirkungen der Einzelbestandteile hervorrufen. Dazu gehören diejenigen, die bei einer Überdosierung anderer $Beta_2$-Agonisten beobachtet werden, und solche, die den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide entsprechen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika, ATC-Code: R03AK10.

Wirkmechanismus

Fluticasonfuroat und Vilanterol gehören zu zwei Arzneimittelklassen (synthetisches Kortikosteroid und selektiver, langwirksamer $Beta_2$-Rezeptoragonist).

Pharmakodynamische Wirkungen

Fluticasonfuroat

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

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat ist ein selektiver langwirksamer beta$_2$-adrenerger Agonist (LABA).
Die pharmakologischen Wirkungen von Beta$_2$-Adrenozeptoragonisten einschließlich Vilanteroltrifenatat sind zumindest teilweise auf eine Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase zurückzuführen, das Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP) katalysiert. Erhöhte Spiegel von zyklischem AMP rufen eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur hervor und hemmen die Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen.

Zwischen Kortikosteroiden und LABAs kommt es zu molekularen Interaktionen, wobei Steroide das Beta$_2$-Rezeptor-Gen aktivieren, so dass die Zahl der Rezeptoren und ihre Empfindlichkeit zunimmt, während LABAs den Glukokortikoidrezeptor für die steroidabhängige Aktivierung vorbereiten und die nukleäre Translokation in die Zellen verstärken. Diese synergistischen Interaktionen spiegeln sich in einer verstärkten antiphlogistischen Wirkung wider. Diese wurde *in vitro* und *in vivo* in einer Reihe von Entzündungszellen nachgewiesen, die für die Pathophysiologie sowohl von Asthma als auch von COPD relevant sind. Für Konzentrationen unter klinischer Dosierung wurde in mononukleären Zellen des peripheren Blutes von COPD Patienten ein größerer anti-inflammatorischer Effekt in Gegenwart der Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol im Vergleich zu Fluticasonfuroat allein festgestellt. Die verbesserte anti-inflammatorische Wirkung der LABA Komponente war ähnlich zu jener, die mit anderen ICS/LABA Kombinationen erreicht wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

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

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte in den Studien HZA106827/HZA106829 waren die Änderung des FEV$_1$-Talwerts (vor Bronchodilatator-Gabe und vor Medikation) bei der Studienvisite am Ende der Behandlungsphase gegenüber dem Ausgangswert, die bei allen Patienten bestimmt wurde, und das gewichtete mittlere serielle FEV$_1$ über 0 - 24 Stunden nach Medikation, das bei einer Untergruppe von Patienten am Ende der Behandlungsphase berechnet wurde. Ein sekundärer Endpunkt mit ausreichender Teststärke war die prozentuale Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation während der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert. Die Ergebnisse für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte in diesen Studien sind in Tabelle 1 angegeben.

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

Studie Nr.	HZA106829		HZA106827	
Behandlungsdosis von FF/VI* (Mikrogramm)	FF/VI 184/22 einmal täglich vs. FF 184 einmal täglich	FF/VI 184/22 einmal täglich vs. FP 500 zweimal täglich	FF/VI 92/22 einmal täglich vs. FF 92 einmal täglich	FF/VI 92/22 einmal täglich vs. Placebo einmal täglich
Änderung des FEV$_1$-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert bei Fortschreiben des zuletzt beobachteten Wertes (Last Observation Carried Forward, LOCF)				
Behandlungsunterschied p-Wert (95-%-KI)	193 ml p < 0,001 (108; 277)	210 ml p < 0,001 (127; 294)	36 ml p = 0,405 (-48; 120)	172 ml p < 0,001 (87; 258)
Gewichtetes mittleres serielles FEV$_1$ über 0 - 24 Stunden nach Medikation				
Behandlungsunterschied p-Wert (95-%-KI)	136 ml p = 0,048 (1; 270)	206 ml p = 0,003 (73; 339)	116 ml p = 0,06 (-5; 236)	302 ml p < 0,001 (178; 426)

Studie Nr.	HZA106829		HZA106827	
Behandlungsdosis von FF/VI* (Mikrogramm)	FF/VI 184/22 einmal täglich vs. FF 184 einmal täglich	FF/VI 184/22 einmal täglich vs. FP 500 zweimal täglich	FF/VI 92/22 einmal täglich vs. FF 92 einmal täglich	FF/VI 92/22 einmal täglich vs. Placebo einmal täglich
Prozentuale Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation gegenüber dem Ausgangswert				
Behandlungsunterschied p-Wert (95-%-KI)	11,7 % p < 0,001 (4,9; 18,4)	6,3 % p = 0,067 (-0,4; 13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3; 16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0; 25,6)
Prozentuale Änderung der symptomfreien 24-Stunden-Phasen gegenüber dem Ausgangswert				
Behandlungsunterschied p-Wert (95-%-KI)	8,4 % p = 0,010 (2,0; 14,8)	4,9 % p = 0,137 (-1,6; 11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2; 18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0; 23,9)
Änderung des exspiratorischen Spitzenflusses am Morgen gegenüber dem Ausgangswert				
Behandlungsunterschied p-Wert (95-%-KI)	33,5 l/min p < 0,001 (22,3; 41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8; 41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9; 21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5; 40,0)
Änderung des exspiratorischen Spitzenflusses am Abend gegenüber dem Ausgangswert				
Behandlungsunterschied p-Wert (95-%-KI)	30,7 l/min p < 0,001 (22,5; 38,9)	26,2 l/min p < 0,001 (18,0; 34,3)	12,3 l/min p < 0,001 (5,8; 18,8)	28,2 l/min p < 0,001 (21,7; 34,8)

FF/VI = Fluticasonfuroat/Vilanterol

Die Behandlung in der Studie HZA106837 war von unterschiedlicher Dauer (mindestens 24 Wochen bis maximal 76 Wochen, wobei die Mehrzahl der Patienten mindestens 52 Wochen lang behandelt wurde). In der Studie HZA106837 wurden die Patienten zu einer Behandlung mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm [n = 1.009] oder FF 92 Mikrogramm [n = 1.010], die beide einmal täglich angewendet wurden, randomisiert. Der primäre Endpunkt in der Studie HZA106837 war die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation. Eine schwere Asthmaexazerbation war definiert als Verschlechterung des Asthmas, die die Anwendung systemischer Kortikosteroide für mindestens 3 Tage erforderte, eine stationäre Krankenhauseinweisung oder ein asthmabedingter Besuch der Notfallambulanz, bei dem systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die adjustierte mittlere Änderung des FEV_1-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert wurde als sekundärer Endpunkt untersucht.

In der Studie HZA106837 wurde das Risiko, eine schwere Asthmaexazerbation zu erleiden, bei den mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm behandelten Patienten im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm allein um 20 % reduziert (Hazard Ratio 0,795, p = 0,036, 95-%-KI 0,642; 0,985). Die Rate schwerer Asthmaexazerbationen pro Patient pro Jahr betrug in der Gruppe mit FF 92 Mikrogramm 0,19 (ca. eine alle 5 Jahre) und in der Gruppe mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm 0,14 (ca. eine alle 7 Jahre). Das Verhältnis der Exazerbationsraten unter Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm und FF 92 Mikrogramm betrug 0,755 (95-%-KI 0,603; 0,945). Dies entspricht einer Reduktion der Rate schwerer Asthmaexazerbationen bei den mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm behandelten Patienten um 25 % im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm (p = 0,014). Die über 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von Fluticasonfuroat/Vilanterol blieb während einer einjährigen Behandlungszeit bestehen, ohne dass eine Abnahme der Wirksamkeit erkennbar war (keine Tachyphylaxie). Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm führte in den Wochen 12, 36 und 52 sowie am Endpunkt im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm durchgängig zu Verbesserungen des FEV_1-Talwerts von 83 ml bis 95 ml (p < 0,001, 95-%-KI 52; 126 ml am Endpunkt). Am Ende der Behandlung waren 44 % der Patienten in der Gruppe mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm gut kontrolliert (ACQ7 ≤ 0,75), in der FF 92 Mikrogramm Gruppe dagegen 36 % der Patienten (p < 0,001, 95-%-KI 1,23; 1,82).

Studien versus Salmeterol/Fluticasonpropionat-Kombinationen

In einer 24-wöchigen Studie (HZA113091) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit unkontrolliertem persistierendem Asthma ergaben sich sowohl mit einmal täglich abends angewendetem Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm als auch mit zweimal täglich angewendetem Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert. Die adjustierten mittleren Zunahmen des gewichteten mittleren FEV_1 von 0 - 24 Stunden gegenüber dem Ausgangswert von 341 ml (Fluticasonfuroat/Vilanterol) und von 377 ml (Salmeterol/FP) zeigten, dass beide Behandlungen zu einer generellen Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden führten. Der adjustierte mittlere Behandlungsunterschied von -37 ml zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,162). Beim FEV_1-Talwert erreichten die Patienten in der Fluticasonfuroat/Vilanterol-Gruppe eine mittlere Änderung des Kleinste-Quadrate-Schätzers gegenüber dem Ausgangswert von 281 ml und die Patienten in der Salmeterol/FP-Gruppe eine Änderung von 300 ml (der Unterschied des adjustierten Mittelwerts von -19 ml (95-%-KI: -0,073; 0,034) war statistisch nicht signifikant (p = 0,485)).

Es wurde eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde Studie (201378) mit Parallelgruppen durchgeführt, um die Nicht-Unterlegenheit (mit einer Toleranz von -100 ml für den FEV_1-Talwert) von Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm einmal täglich gegenüber Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich zu untersuchen, bei Erwachsenen und Jugendlichen, deren Asthma nach 4-wöchiger Behandlung mit unverblindetem Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich (N = 1504) gut kontrolliert war. Probanden, die auf FF/VI einmal täglich randomisiert wurden, hielten eine Lungenfunktion aufrecht, die vergleichbar war

mit jener der Probanden, die auf Salmeterol/FP zweimal täglich randomisiert wurden [Unterschied im FEV_1-Talwert von +19 ml (95-%-KI: -11,49)].

Es wurden keine geeigneten Vergleichsstudien versus Salmeterol/FP oder versus andere ICS/LABA Kombinationen durchgeführt, um die Wirkung auf Asthma-Exazerbationen zu vergleichen.

Monotherapie mit Fluticasonfuroat

Eine 24-wöchige randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie (FFA112059) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von FF 92 Mikrogramm einmal täglich [n = 114] und von FP 250 Mikrogramm zweimal täglich [n = 114] im Vergleich zu Placebo [n = 115]. Alle Patienten mussten vor Studienvisite 1 (Screeningvisite) seit mindestens 4 Wochen auf eine stabile Dosis eines ICS eingestellt sein. Die Anwendung von LABAs war in den 4 Wochen vor Visite 1 nicht erlaubt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung des FEV_1-Talwerts (vor Bronchodilatator und vor Medikation) gegenüber dem Ausgangswert bei der Studienvisite am Ende der Behandlungsphase. Ein sekundärer Endpunkt mit ausreichender Teststärke war die prozentuale Änderung von 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation während der 24-wöchigen Behandlung gegenüber dem Ausgangswert. Nach 24 Wochen hatte sich der FEV_1-Talwert unter FF und FP um 146 ml (95-%-KI 36; 257 ml, p = 0,009) bzw. 145 ml (95-%-KI 33; 257 ml, p = 0,011) im Vergleich zu Placebo erhöht. Sowohl FF als auch FP erhöhten den Prozentsatz von 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation im Vergleich zu Placebo, und zwar um 14,8 % (95-%-KI 6,9; 22,7, p < 0,001) bzw. 17,9 % (95-%-KI 10,0; 25,7, p < 0,001).

Studie mit Allergenprovokation

Die bronchoprotektive Wirkung von Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm auf die frühe und verzögerte asthmatische Reaktion auf ein inhalatives Allergen wurde in einer placebokontrollierten Studie mit wiederholter Verabreichung in einem 4-fach Crossover-Design (HZA113126) bei Patienten mit leichtem Asthma untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert 21 Tage lang einmal täglich entweder Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm, FF 92 Mikrogramm, Vilanterol 22 Mikrogramm oder Placebo, gefolgt von einer Allergenprovokation 1 Stunde nach der letzten Gabe. Bei dem Allergen handelte es sich um Hausstaubmilben, Katzenschuppen oder Birkenpollen; die Auswahl erfolgte anhand individueller Screening-Tests. Serielle FEV_1-Messungen wurden mit Werten verglichen, die vor der Allergenprovokation nach Inhalation von Kochsalzlösung (Ausgangswert) gemessen worden waren. Insgesamt wurden die stärksten Effekte auf die frühe asthmatische Reaktion mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm im Vergleich zu FF 92 Mikrogramm oder Vilanterol 22 Mikrogramm allein festgestellt. Sowohl Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm als auch FF 92 Mikrogramm hoben die verzögerte asthmatische Reaktion im Vergleich zur Vilanterol-Monotherapie praktisch auf. Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm bot einen signifikant stärkeren Schutz gegen die allergeninduzierte bronchiale Hyperreaktivität als die FF- und Vilanterol-Monotherapien, bestimmt anhand eines Methacholin-Provokationstests an Tag 22.

Studie zu bronchoprotektiver Wirkung und Wirkung auf die HPA-Achse

Die bronchoprotektive Wirkung und die Wirkung auf die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse von FF im Vergleich zu FP oder Budesonid (BUD) wurden in einer placebokontrollierten Crossover-Studie (203162) mit wiederholter Verabreichung und Dosissteigerung, an 54 Erwachsenen mit Asthma in der Vorgeschichte (charakterisiert anhand einer Hyperreagibilität der Atemwege und einem FEV_1 ≥ 65 % des Normwerts), untersucht. Die Patienten wurden auf eine oder zwei Behandlungsperioden randomisiert, die fünf siebentägige Dosissteigerungsphasen von FF (25, 100, 200, 400, 800 Mikrogramm/Tag), von FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 Mikrogramm/Tag), von BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 Mikrogramm/Tag) oder Placebo umfassten. Nach jeder Dosissteigerungsphase wurde die bronchoprotektive Wirkung anhand der Hyperreagibilität der Atemwege auf Adenosin-5'-Monophosphat (AMP)-Provokation (provokative Konzentration, die eine Abnahme ≥ 20 % des FEV_1 verursacht [AMP PC20]) sowie die gewichtete, mittlere Cortisol-Konzentration im Plasma über 24 Stunden untersucht.

Über die bei Asthma zugelassenen therapeutischen Dosisbereiche betrugen die Werte für die Suppression der AMP PC20 (mg/ml) und der Cortisolkonzentration (%): 81 bis 116 mg/ml und 7 % bis 14 % bei FF (100 bis 200 Mikrogramm/Tag), 20 bis 76 mg/ml und 7 % bis 50 % bei FP (200 bis 2.000 Mikrogramm/Tag) und 24 bis 54 mg/ml und 13 % bis 44 % bei BUD (400 bis 1.600 Mikrogramm/Tag).

Kinder und Jugendliche

Asthma

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fluticasonfuroat (FF)/Vilanterol (VI), einmal täglich verabreicht, verglichen mit FF, einmal täglich verabreicht, bei der Behandlung von Asthma bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 - 11 Jahren, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studie mit der Dauer von 24 Wochen und einer einwöchigen Follow-Up-Phase (HZA107116) mit 673 Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden, untersucht.
Alle Patienten erhielten für mindestens 4 Wochen vor Studienvisite 1 eine stabile Asthma-Therapie [kurzwirksamer Beta-Agonist oder kurzwirksamer Muskarin-Antagonist-Inhalator in Kombination mit inhaliertem Kortikosteroid (ICS)]. Die Patienten waren unter ihrer bestehenden Asthmabehandlung symptomatisch (d. h. die Symptome blieben bestehen).
Die Patienten wurden mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 46/22 Mikrogramm (337 Patienten) oder Fluticasonfuroat 46 Mikrogramm (336 Patienten) behandelt. Zwei Patienten, je einer aus jedem Behandlungsarm, waren bezüglich der Wirksamkeit nicht bewertbar.
Der primäre Endpunkt war die Änderung des morgendlichen Peak Expiratory Flows (PEF) (direkt) vor der Einnahme, täglich erhoben via elektronischem Patiententagebuch (Unterschied zwischen FF/VI-Kombination und FF), gemittelt über Woche 1 - 12 der Behandlungsperiode. Die prozentuale Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation, während der Wochen 1 - 12 der Be-

handlungsperiode, war der sekundäre Endpunkt mit ausreichender Teststärke in der Population 5 - 11 Jahre. Es wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen FF/VI 46/22 Mikrogramm und FF 46 Mikrogramm beobachtet (Tabelle 2). Es wurden keine neuen Sicherheitsprobleme während dieser Studie festgestellt.
Nach Abschluss der Studie HZA107116 wurden an zwei Standorten Bedenken hinsichtlich der Durchführung der Studie festgestellt, welche insgesamt 4 randomisierte Patienten betrafen (FF/VI 46/22 Mikrogramm n = 1, FF 46 Mikrogramm n = 3). Es wurde eine zusätzliche Post-hoc-Analyse durchgeführt, bei der diese 4 Patienten ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse dieser Analyse (Tabelle 2) stimmen mit denen der vordefinierten Analyse überein.

Tabelle 2: Ergebnisse des primären und sekundären Endpunkts mit ausreichender Teststärke (zusätzliche Post-hoc-Analyse)

Wochen 1 - 12	Fluticasonfuroat/Vilanterol* n = 335	Fluticasonfuroat* n = 332
Primärer Endpunkt		
Änderung des morgendlichen PEF (l/min)		
LS Mean Change (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Behandlungsunterschied (FF/VI vs. FF) (95-%-KI), p-Wert	3,5 (-1,7; 8,7), p = 0,188	
Sekundärer Endpunkt mit ausreichender Teststärke		
Prozentuale Änderung der symptomfreien 24 Stunden-Phasen gegenüber dem Ausgangswert		
LS Mean Change (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Behandlungsunterschied (FF/VI vs. FF) (95-%-KI), p-Wert	1,1 (-3,8; 6,0), p = 0,659	

* Patienten erhielten FF/VI 46/22 Mikrogramm OD vs. FF 46 Mikrogramm OD
OD = Einmal täglich, LS = kleinste Quadrate, SE = Standardfehler, KI = Konfidenzinterval, n = Anzahl der Teilnehmer der Analyse (Alle ITT: 337 für FF/VI and 336 für FF)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung verteilen sich sowohl Fluticasonfuroat als auch Vilanterol extensiv, mit durchschnittlichen Verteilungsvolumina im Steady-State von 661 l bzw. 165 l.
Sowohl Fluticasonfuroat als auch Vilanterol zeigen nur geringe Assoziation mit Erythrozyten. Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung von Fluticasonfuroat und Vilanterol in Humanplasma war hoch und betrug durchschnittlich > 99,6 % bzw. 93,9 %. Bei Probanden mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion kam es nicht zu einer Abnahme der In-vitro-Plasmaproteinbindung.
Fluticasonfuroat und Vilanterol sind Substrate von P-Glycoprotein (P-gp). Jedoch wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonfuroat/Vilanterol mit P-gp-Inhibitoren die systemische Exposition von Fluticasonfuroat oder Vilanterol verändert, da beide gut resorbierbare Moleküle sind.

Biotransformation

Wie In-vitro-Daten zeigen, erfolgt die Metabolisierung sowohl von Fluticasonfuroat als auch von Vilanterol beim Menschen in erster Linie durch CYP3A4.
Fluticasonfuroat wird hauptsächlich durch Hydrolyse der S-Fluormethyl-Carbothioat-Gruppe zu Metaboliten mit signifikant reduzierter Kortikosteroidaktivität abgebaut. Vilanterol wird hauptsächlich durch O-Dealkylierung zu einer Reihe von Metaboliten mit signifikant reduzierter β_1- und β_2-Agonistenaktivität abgebaut.

Elimination

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

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

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) werden keine Dosisanpassungen empfohlen.
Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/Vilanterol wurden bei Kindern im Alter von 5 - 11 Jahren untersucht, wobei keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/Vilanterol bei Kindern unter 5 Jahren sind nicht erwiesen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Einschränkung der Nierenfunktion

Eine klinische Studie zur Pharmakologie von Fluticasonfuroat/Vilanterol zeigte, dass eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) im Vergleich zu gesunden Probanden nicht zu einer signifikant höheren Exposition von Fluticasonfuroat oder Vilanterol oder einer stärker ausgeprägten systemischen Kortikosteroid- oder $beta_2$-agonistischen Wirkung führt.

Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Auswirkungen einer Hämodialyse wurden nicht untersucht.

Einschränkung der Leberfunktion

Nach wiederholter Anwendung von Fluticasonfuroat/Vilanterol über 7 Tage kam es bei Probanden mit Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A, B oder C) im Vergleich zu gesunden Probanden zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Fluticasonfuroat (bis zum 3-fachen, gemessen anhand der $AUC_{(0 - 24)}$). Der Anstieg der systemischen Exposition von Fluticasonfuroat bei Probanden mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B; Fluticasonfuroat/Vilanterol 184/22 Mikrogramm) war mit einer Abnahme des Serumcortisolspiegels um durchschnittlich 34 % gegenüber gesunden Probanden verbunden. Die dosisnormalisierte systemische Exposition von Fluticasonfuroat war bei Probanden mit mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B oder C) vergleichbar.

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

Die Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol hatte bei Probanden mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Vilanterol, 22 Mikrogramm) oder mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Vilanterol, 12,5 Mikrogramm) im Vergleich zu gesunden Probanden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf systemische beta-adrenerge Wirkungen (Herzfrequenz oder Serumkalium).

Andere besondere Patientengruppen

Bei Asthma-Patienten waren die Schätzungen für die $AUC_{(0 - 24)}$ von Fluticasonfuroat für ostasiatische, japanische und südostasiatische Probanden (12 - 13 % der Probanden) um durchschnittlich 33 % bis 53 % höher als bei anderen ethnischen Gruppen. Es ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, dass die höhere systemische Exposition in dieser Population mit einem stärkeren Effekt auf die 24-Stunden-Urinausscheidung von Cortisol verbunden war. Im Durchschnitt ist die C_{max} von Vilanterol bei diesen Patienten asiatischer Abstammung um voraussichtlich 220 bis 287 % höher als bei Patienten anderer ethnischer Herkunft und die $AUC_{(0 - 24)}$ ist vergleichbar. Es ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, dass diese höhere C_{max} von Vilanterol klinisch signifikante Auswirkungen auf die Herzfrequenz hat.

Geschlecht, Körpergewicht und BMI

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Phase-III-Daten bei 1.213 Asthma-Patienten (712 Frauen) ergab sich kein Hinweis auf einen Einfluss von Geschlecht, Körpergewicht oder BMI (Body Mass Index) auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse bei 856 Asthma-Patienten (500 Frauen) ergab sich kein Hinweis auf einen Einfluss von Geschlecht, Körpergewicht oder BMI auf die Pharmakokinetik von Vilanterol.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in präklinischen Studien mit Fluticasonfuroat oder Vilanterol beobachteten pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen waren die typischerweise mit Glukokortikoiden oder $Beta_2$-Agonisten verbundenen. Die Anwendung von Fluticasonfuroat zusammen mit Vilanterol führte nicht zu einer signifikanten neuen toxischen Wirkung.

Genotoxizität und Kanzerogenität

Fluticasonfuroat

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

Vilanteroltrifenatat

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

Wie andere $Beta_2$-Agonisten verursachte Vilanteroltrifenatat in Lebenszeitinhalationsstudien im Reproduktionstrakt weiblicher Ratten und Mäuse sowie in der Hypophyse von Ratten proliferative Wirkungen. Bei Ratten oder Mäusen kam es bei 1,2- bzw. 30-fach höherer Exposition als der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis (gemessen an der AUC) nicht zu einem Anstieg der Tumorinzidenz.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Fluticasonfuroat

Die Wirkungen nach inhalativer Anwendung von Fluticasonfuroat in Kombination mit Vilanterol bei Ratten waren ähnlich denen, die mit Fluticasonfuroat allein beobachtet wurden.
Fluticasonfuroat war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen, verzögerte jedoch bei Ratten die Entwicklung und führte bei Kaninchen in maternotoxischen Dosen zu Fehlgeburten. Bei Ratten kam es bei ca. 3-fach höherer Exposition als der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis (gemessen an der AUC) nicht zu Wirkungen auf die Entwicklung.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat war bei Ratten nicht teratogen. In Inhalationsstudien bei Kaninchen verursachte Vilanteroltrifenatat ähnliche Wirkungen, wie sie bei anderen $Beta_2$-Agonisten beobachtet werden (Gaumenspalte, offene Augenlider, Verschmelzung der Brustbeinsegmente und Flexur/Malrotation der Extremitäten). Bei subkutaner Anwendung zeigten sich bei 84-fach höherer Exposition als der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis (gemessen an der AUC) keine Wirkungen.
Weder Fluticasonfuroat noch Vilanteroltrifenatat hatten bei Ratten negative Auswirkungen auf die Fertilität oder die prä- und postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Haltbarkeit nach Öffnen der Schale: 6 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Das Datum, ab dem der Inhalator zu verwerfen ist, auf das Etikett auf den dafür vorgesehenen Platz schreiben. Dieses Datum sollte ergänzt werden, sobald der Inhalator aus der Schale genommen wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Ellipta-Inhalator besteht aus einem hellgrauen Gehäuse, einer gelben Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk, verpackt in eine Schale aus Folienlaminat, die einen Beutel mit Kieselgel als Trockenmittel enthält. Die Schale ist mit einer abziehbaren Deckfolie verschlossen.

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

Der Inhalator enthält zwei Blisterstreifen aus Aluminiumfolienlaminat, die insgesamt 14 oder 30 Dosen abgeben (Bedarf für 14 oder 30 Tage).

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit einem Inhalator mit 30 Dosen
Packung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 30 Dosen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Telefon: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Telefax: (030) 6707 - 2120

M161463
A1A_11H635