1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elebrato Ellipta 92 Mikrogramm/55 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 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, 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 (Pulver zur Inhalation)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elebrato Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta$_2$-Agonisten oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta$_2$-Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis und Höchstdosis ist eine Inhalation einmal täglich, jeweils zur gleichen Tageszeit.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die Anwendung von Elebrato Ellipta mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Elebrato Ellipta bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Ausschließlich zur Inhalation.

Hinweise für die Anwendung:

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

a) Vorbereitung einer Dosis

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

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 herunterzählt, obwohl das „Klicken" 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.

b) Wie das Arzneimittel zu inhalieren ist

Der Inhalator ist vom Mund entfernt zu halten und es ist so weit wie möglich auszuatmen. Dabei darf aber nicht in den Inhalator hinein geatmet werden.

Das Mundstück ist zwischen die Lippen zu nehmen und dann fest mit den Lippen zu 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.

c) Schließen Sie den Inhalator und spülen Sie den 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.

Weitere Hinweise zur Bedienung des Geräts, siehe Abschnitt 6.6.

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

Asthma

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma nicht angewendet werden, da es bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde.

Nicht zur Anwendung im Akutfall

Es liegen keine klinischen Daten vor, die die Anwendung von Elebrato Ellipta zur Behandlung von akuten Episoden eines Bronchospasmus oder zur Behandlung einer akuten COPD-Exazerbation (d. h. als Notfallmedikation) stützen.

Verschlechterung der Erkrankung

Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatatoren zur Symptomlinderung kann ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle sein. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Elebrato Ellipta sollte der Patient erneut untersucht und die COPD-Behandlung überdacht werden.

Die Patienten sollten die Therapie mit Elebrato Ellipta nicht ohne ärztliche Überwachung abbrechen, da nach Absetzen des Arzneimittels wieder Symptome auftreten können.

Paradoxer Bronchospasmus

Nach der Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortigem Giemen und Kurzatmigkeit auftreten, der lebensbedrohlich sein kann. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden. Der Patient sollte untersucht und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können nach Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Umeclidinium bzw. Vilanterol, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb soll Elebrato Ellipta bei Patienten mit instabilen oder lebensbedrohlichen kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion, die Elebrato Ellipta erhalten, sollten hinsichtlich systemischer kortikosteroidbedingter 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 verordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Wirkungen auftreten, ist jedoch deutlich geringer als unter oralen Kortikosteroiden.

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.

Begleiterkrankungen

Elebrato Ellipta sollte bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf beta$_2$-adrenerge Agonisten ansprechen, mit Vorsicht angewendet werden.

Elebrato Ellipta sollte bei Patienten mit Lungentuberkulose oder bei Patienten mit chronischen oder unbehandelten Infektionen mit Vorsicht angewendet werden.

Anticholinerge Aktivität

Elebrato Ellipta sollte bei Patienten mit Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollen über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms informiert und angewiesen werden, die Anwendung von Elebrato Ellipta bei Auftreten dieser Anzeichen oder Symptome abzubrechen und unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.

Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Elebrato Ellipta an Patienten mit Harnretention oder Risikofaktoren für Harnretention, z. B. bei gutartiger Hypertrophie der Prostata. Fälle von akuter Harnretention wurden in der Zeit nach der Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten, die inhalative Kortikosteroide erhalten, beobachtet. 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 aktuelles Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body-Mass-Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Hypokaliämie

Beta$_2$-adrenerge Agonisten können bei einigen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen hervorrufen kann. Die Abnahme des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung.

In klinischen Studien mit Elebrato Ellipta wurden in der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet. Vorsicht ist angezeigt bei Anwendung von Elebrato Ellipta mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls eine Hypokaliämie verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperglykämie

Beta$_2$-adrenerge Agonisten können bei einigen Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. In klinischen Studien mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Wirkungen auf den Blutzuckerspiegel beobachtet. Bei Diabetikern, die mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol behandelt wurden, wurde über einen Anstieg des Blutzuckerspiegels berichtet. Dies sollte bei der Verordnung für Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Elebrato Ellipta engmaschiger überwacht 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/Umeclidinium/Vilanterol in klinischen Dosen 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 wie Vilanterol abschwächen oder aufheben. Falls Betablocker erforderlich sind, sollten kardioselektive Betablocker in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung sowohl nichtselektiver als auch selektiver Betablocker ist jedoch Vorsicht geboten.

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

Fluticasonfuroat und Vilanterol unterliegen beide einer raschen Clearance aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus durch das Enzym 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 zu vermehrten Nebenwirkungen führen könnte. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Bei gesunden Probanden wurde mit der Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (184/22 Mikrogramm) und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg) eine Studie mit wiederholter Anwendung 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 oder Blutkaliumspiegel verbunden.

Wechselwirkungen mit CYP2D6-Inhibitoren/CYP2D6-Polymorphismus

Umeclidinium ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzyms 2D6 (CYP2D6). Die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidinium wurde bei gesunden Probanden untersucht, denen CYP2D6 fehlt (schlechte Metabolisierer). Bei einer im Vergleich zur therapeutischen Dosis um das 8-Fache höheren Dosis wurde keine Auswirkung auf die AUC oder C_{max} von Umeclidinium beobachtet. Bei einer um das 16-Fache höheren Dosis wurde eine Zunahme der AUC von Umeclidinium auf das ca. 1,3-Fache festgestellt, während keine Auswirkung auf die C_{max} von Umeclidinium erkennbar war. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Patienten mit genetischem Defekt der CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer) angewendet wird.

Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein-Inhibitoren

Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol sind Substrate des P-Glycoprotein (P-gp)-Transporters. Der Effekt des moderaten P-gp-Inhibitors Verapamil (240 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidinium und Vilanterol wurde bei gesunden Probanden untersucht. Es wurde keine Auswirkung von Verapamil auf die C_{max} von Umeclidinium oder Vilanterol festgestellt. Es wurde ein Anstieg der AUC von Umeclidinium auf das 1,4-Fache beobachtet, ohne dass sich eine Auswirkung auf die AUC von Vilanterol zeigte. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit P-gp-Inhibitoren angewendet wird. Klinische Studien zur Pharmakologie mit einem spezifischen P-gp-Inhibitor und Fluticasonfuroat wurden nicht durchgeführt.

Andere langwirksame Antimuscarinergika und langwirksame $beta_2$-adrenerge Agonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Elebrato Ellipta mit anderen langwirksamen muscarinergen Antagonisten oder langwirksamen $beta_2$-adrenergen Agonisten ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da sie die Nebenwirkungen verstärken kann (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Hypokaliämie

Bei gleichzeitiger kaliumsenkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht-kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch $beta_2$-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken; deshalb ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen gezeigt, die klinisch nicht relevant sind (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Elebrato Ellipta bei Schwangeren sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Jedoch sind andere Kortikosteroide, muscarinerge Antagonisten und $beta_2$-adrenerge Agonisten in der Muttermilch nachweisbar. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Elebrato Ellipta verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Auswirkungen von Fluticasonfuroat, Umeclidinium oder Vilanterol auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/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 am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis (7 %), Kopfschmerzen (5 %) und Infektion der oberen Atemwege (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Elebrato Ellipta beruht auf drei klinischen Studien der Phase III und der Spontanberichterstattung.

In den Fällen, in denen sich die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen zwischen den Studien unterschieden, wird in der folgenden Tabelle die größere Häufigkeit angegeben.

Die festgestellten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie Infektion der oberen Atemwege Bronchitis Pharyngitis Rhinitis Sinusitis Influenza Nasopharyngitis Candidiasis im Mund- und Rachenraum Harnwegsinfektion	Häufig
	Virale Infektion der Atemwege	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria und Hautausschlag	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Dysgeusie	Gelegentlich
	Tremor	Selten
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4) Glaukom Augenschmerzen	Gelegentlich
	Erhöhter Augeninnendruck	Selten
Herzerkrankungen	Supraventrikuläre Tachyarrhythmie Tachykardie Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten Schmerzen im Oropharynx	Häufig
	Dysphonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Häufig
	Trockener Mund	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Rückenschmerzen	Häufig
	Frakturen	Gelegentlich
	Muskelspasmen	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention Dysurie	Selten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pneumonie

Bei insgesamt 1 810 Patienten mit fortgeschrittener COPD (mittleres postbronchodilatatorisches FEV_1 beim Screening 45 % vom Sollwert, Standardabweichung [SD] 13 %), von denen 65 % in dem Jahr vor Studieneintritt eine moderate/schwere COPD-Exazerbation hatten (Studie CTT116853), war die Inzidenz der bis zu 24 Wochen berichteten Pneumonieereignisse bei den mit Elebrato Ellipta behandelten Patienten höher (20 Patienten, 2 %) als bei den Patienten, die Budesonid/Formoterol erhielten (7 Patienten, < 1 %). Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erforderten, traten im Zeitraum bis zu 24 Wochen bei 1 % der mit Elebrato Ellipta behandelten Patienten und bei < 1 % der Patienten auf, die Budesonid/Formoterol erhielten. Bei einem Patienten, der Elebrato Ellipta erhielt, wurde über eine Pneumonie mit tödlichem Ausgang berichtet. In der Untergruppe von 430 Patienten, die bis zu 52 Wochen behandelt wurden, betrug die Inzidenz von Pneumonieereignissen sowohl im Behandlungsarm mit Elebrato Ellipta als auch im Budesonid/Formoterol-Behandlungsarm 2 %. Die Inzidenz von Pneumonien unter Elebrato Ellipta ist mit der vergleichbar, die im Behandlungsarm mit Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) 100/25 in klinischen FF/VI-Studien zu COPD beobachtet wurde.

In einer 52-wöchigen Studie mit insgesamt 10 355 COPD-Patienten mit einer Vorgeschichte von moderaten oder schweren Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate (mittleres postbronchodilatatorisches FEV_1 beim Screening 46 % vom Sollwert, SD 15 %) (Studie CTT116855) betrug die Inzidenz von Pneumonien 8 % (317 Patienten) für Elebrato Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 Patienten) für Fluticasonfuroat/Vilanterol (n = 4 134) und 5 % (97 Patienten) für Umeclidinium/Vilanterol (n = 2 070). Pneumonien mit tödlichem Ausgang traten bei 12 von 4 151 (3,5 pro 1 000 Patientenjahre) der mit Elebrato Ellipta behandelten Patienten auf, sowie bei 5 von 4 134 (1,7 pro 1 000 Patientenjahre) der mit Fluticasonfuroat/Vilanterol behandelten Patienten und bei 5 von 2 070 (2,9 pro 1 000 Patientenjahre) der mit Umeclidinium/Vilanterol behandelten Patienten.

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

Eine Überdosierung wird wahrscheinlich Anzeichen, Symptome oder Nebenwirkungen hervorrufen, die mit den pharmakologischen Wirkungen der Einzelbestandteile assoziiert sind (z. B. Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Verminderung der Knochenmineraldichte, trockener Mund, visuelle Akkommodationsstörungen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen, Übelkeit, Hyperglykämie und Hypokaliämie).

Behandlung

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

Eine kardioselektive Betablockade sollte nur bei starken Anzeichen einer Überdosierung von Vilanterol, die klinisch besorgniserregend sind und nicht auf supportive Maßnahmen ansprechen, erwogen werden. Kardioselektive Betablocker 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 Anticholinergika einschließlich Dreifachkombinationen mit Kortikosteroiden, ATC-Code: R03AL08.

Wirkmechanismus

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist eine Kombination von inhalativem synthetischem Kortikosteroid, langwirksamem Muscarinrezeptor-Antagonist und langwirksamem $beta_2$-adrenergem Agonist (ICS/LAMA/LABA). Nach oraler Inhalation wirken Umeclidinium und Vilanterol lokal auf die Atemwege und führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Bronchodilatation und Fluticasonfuroat reduziert die Entzündung.

Fluticasonfuroat

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

Umeclidinium

Umeclidinium ist ein langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist (auch als ein Anticholinergikum bezeichnet). Umeclidinium übt seine bronchodilatatorische Aktivität durch kompetitive Hemmung der Bindung von Acetylcholin an die muscarinergen 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.

Vilanterol

Vilanterol ist ein selektiver langwirksamer beta$_2$-adrenerger Agonist (LABA). Die pharmakologischen Wirkungen von Beta$_2$-Adrenozeptoragonisten, einschließlich Vilanterol, 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 hemmen die Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) auf das QT-Intervall wurde nicht in einer gründlichen QT (Thorough QT, TQT)-Studie untersucht. TQT-Studien zu FF/VI und UMEC/VI zeigten bei klinischen Dosen von FF, UMEC und VI keine klinisch relevanten Wirkungen auf das QT-Intervall.

Bei einer Überprüfung von zentral aufgezeichneten EKGs von 911 Patienten mit COPD, die bis zu 24 Wochen oder in einer Untergruppe mit 210 Patienten bis zu 52 Wochen Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol erhielten, wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf das QTc-Intervall beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Elebrato Ellipta (92/55/22 Mikrogramm) bei einmal täglicher Anwendung wurde bei Patienten mit klinisch diagnostizierter COPD in zwei aktiv kontrollierten Studien und in einer Nichtunterlegenheitsstudie untersucht. Alle drei Studien waren multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien, bei denen die Patienten symptomatisch sein mussten mit einem COPD Assessment Test (CAT)-Score ≥ 10 und für mindestens drei Monate vor Studieneintritt eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie angewendet haben mussten.

FULFIL (CTT116853) war eine 24-wöchige Studie (n = 1 810) mit einer Verlängerung bis zu 52 Wochen in einer Untergruppe von Patienten (n = 430), in der Elebrato Ellipta (92/55/22 Mikrogramm) mit zweimal täglich angewendetem Budesonid/Formoterol 400/12 Mikrogramm (BUD/FOR) verglichen wurde. Beim Screening betrug das mittlere postbronchodilatatorische FEV_1 45 % vom Sollwert und 65 % der Patienten berichteten über eine oder mehrere moderate/schwere Exazerbation im vorangegangenen Jahr.

IMPACT (CTT116855) war eine 52-wöchige Studie (n = 10 355), in der Elebrato Ellipta (92/55/22 Mikrogramm) mit Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22 Mikrogramm (FF/VI) und Umeclidinium/Vilanterol 55/22 Mikrogramm (UMEC/VI) verglichen wurde. Beim Screening betrug das mittlere postbronchodilatatorische FEV_1 46 % vom Sollwert und über 99 % der Patienten berichteten über eine oder mehrere moderate/schwere Exazerbation im vorangegangenen Jahr.

Bei Studieneintritt waren die am häufigsten berichteten COPD-Erhaltungstherapien der FULFIL- und IMPACT-Studien ICS+LABA+LAMA (28 % bzw. 34 %), ICS+LABA (29 % bzw. 26 %), LAMA+LABA (10 % bzw. 8 %) und LAMA (9 % bzw. 7 %). Diese Patienten haben möglicherweise auch andere COPD-Arzneimittel angewendet (z. B. Mukolytika oder Leukotrienrezeptor-Antagonisten).

Studie 200812 war eine 24-wöchige Nichtunterlegenheitsstudie (n = 1 055), in der Elebrato Ellipta (92/55/22 Mikrogramm) mit der offenen Dreifachtherapie FF/VI (92/22 Mikrogramm) + UMEC (55 Mikrogramm), einmal täglich, mit verschiedenen Inhalatoren verabreicht, verglichen wurde. Die eingeschlossenen Patienten hatten eine Vorgeschichte von moderaten oder schweren Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate.

Lungenfunktion

In der FULFIL-Studie trat die bronchodilatatorische Wirkung von Elebrato Ellipta am ersten Tag der Behandlung auf und blieb über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen (die mittlere Änderung des FEV_1-Wertes gegenüber dem Ausgangswert betrug 90-222 ml an Tag 1 und 160-339 ml in Woche 24). Elebrato Ellipta verbesserte die Lungenfunktion (definiert als mittlere Änderung des FEV_1-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24) signifikant ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 1) und die Verbesserung blieb bei der Untergruppe von Patienten, die die Behandlung bis Woche 52 fortsetzten, bestehen.

Tabelle 1: Endpunkt Lungenfunktion in der FULFIL-Studie

	Elebrato Ellipta (n = 911)	BUD/FOR (n = 899)	Behandlungsunterschied (95-%-KI)
			Vergleich mit BUD/FOR
FEV_1-Talwert (l) in Woche 24, LS-Schätzung der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV_1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; l = Liter; LS = kleinste Quadrate; SE = Standardfehler; n = Anzahl in der intent-to-treat Population; KI = Konfidenzintervall; [a] Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR wurde auch bei den anderen Bewertungszeitpunkten (Wochen 2, 4 und 12) beobachtet.

In der IMPACT-Studie verbesserte Elebrato Ellipta die Lungenfunktion im Vergleich zu FF/VI und UMEC/VI über einen Zeitraum von 52 Wochen signifikant (p < 0,001) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Endpunkt Lungenfunktion in der IMPACT-Studie

	Elebrato Ellipta (n = 4 151)	FF/VI (n = 4 134)	UMEC/VI (n = 2 070)	Behandlungsunterschied (95-%-KI)	
				Vergleich Elebrato mit FF/VI	Vergleich Elebrato mit UMEC/VI
FEV_1-Talwert (l) in Woche 52, LS-Schätzung der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085; 0,109	0,054 0,039; 0,069

FEV_1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; l = Liter; LS = kleinste Quadrate; SE = Standardfehler; n = Anzahl in der intent-to-treat Population; KI = Konfidenzintervall; [a] Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede für FF/UMEC/VI vs. FF/VI und FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI wurden auch bei den anderen Bewertungszeitpunkten (Wochen 4, 16, 28 und 40) beobachtet.

In der Studie 200812 war Elebrato Ellipta im Vergleich zu FF/VI+UMEC, gleichzeitig angewendet mit zwei Inhalatoren, in Bezug auf die Verbesserung des FEV_1-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, nicht-unterlegen. Die im Voraus festgelegte Nichtunterlegenheitsschwelle betrug 50 ml.

Exazerbationen

In der IMPACT-Studie reduzierte Elebrato Ellipta über 52 Wochen die jährliche Rate moderater/schwerer Exazerbationen signifikant (p < 0,001) um 15 % (95-%-KI: 10; 20) im Vergleich zu FF/VI (Rate; 0,91 vs. 1,07 Ereignisse pro Patientenjahr) und um 25 % (95-%-KI: 19; 30) im Vergleich zu UMEC/VI (Rate; 0,91 vs. 1,21 Ereignisse pro Patientenjahr). In der FULFIL-Studie reduzierte Elebrato Ellipta die jährliche Rate moderater/schwerer Exazerbationen im Vergleich zu BUD/FOR signifikant (p = 0,002) um 35 % (95-%-KI: 14; 51) basierend auf Daten bis zu Woche 24.

In der IMPACT-Studie verlängerte Elebrato Ellipta die Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation und verringerte signifikant (p < 0,001) das Risiko einer moderaten/schweren Exazerbation, gemessen an Hand der Zeit bis zur ersten Exazerbation, sowohl im Vergleich zu FF/VI (14,8 %; 95-%-KI: 9,3; 19,9) als auch im Vergleich zu UMEC/VI (16,0 %; 95-%-KI: 9,4; 22,1). In der FULFIL-Studie reduzierte Elebrato Ellipta signifikant das Risiko einer moderaten/schweren Exazerbation im Vergleich zu BUD/FOR über 24 Wochen (33 %; 95-%-KI: 12; 48; p = 0,004).

In der IMPACT-Studie reduzierte Elebrato Ellipta die jährliche Rate schwerer Exazerbationen (d. h. Exazerbationen, die eine Krankenhauseinweisung erforderten oder zu einem tödlichen Ausgang führten) im Vergleich zu FF/VI um 13 % (95-%-KI: -1; 24; p = 0,064). Im Vergleich zu UMEC/VI reduzierte Elebrato Ellipta die jährliche Rate schwerer Exazerbationen signifikant um 34 % (95-%-KI: 22; 44; p < 0,001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Elebrato Ellipta verbesserte die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des Gesamtscores des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) signifikant (p < 0,001), sowohl in der FULFIL-Studie (Woche 24) im Vergleich zu BUD/FOR (-2,2 Einheiten; 95-%-KI: -3,5; -1,0), als auch in der IMPACT-Studie (Woche 52) im Vergleich zu FF/VI (-1,8 Einheiten; 95-%-KI: -2,4; -1,1) und UMEC/VI (-1,8 Einheiten; 95-%-KI: -2,6; -1,0).

Ein größerer Teil an Patienten die Elebrato Ellipta erhielten, zeigten sowohl in der FULFIL- als auch in der IMPACT-Studie eine klinisch bedeutsame Verbesserung im SGRQ Gesamtscore. In Woche 24 der FULFIL-Studie zeigten 50 % der Elebrato Patienten und 41 % der BUD/FOR Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung mit einem Chancenverhältnis *(Odds-Ratio)* von Respondern vs. Non-Respondern von 1,41 (95-%-KI: 1,16; 1,70). In Woche 52 der IMPACT-Studie zeigten 42 % der Elebrato Patienten, 34 % der FF/VI Patienten und 34 % der UMEC/VI Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung im SGRQ Gesamtscore mit einem OR vs. FF/VI von 1,41 (95-%-KI: 1,29; 1,55) und einem OR vs. UMEC/VI von 1,41 (95-%-KI: 1,26; 1,57); alle Therapievergleiche waren statistisch signifikant (p < 0,001).

In der FULFIL-Studie war der Anteil an Patienten, die in Woche 24 CAT-Responder waren (definiert als 2 Einheiten unter dem Ausgangswert oder niedriger), signifikant höher (p < 0,001) bei Patienten, die Elebrato Ellipta erhielten, im Vergleich zu BUD/FOR (53 %

vs. 45 %; OR 1,44; 95-%-KI: 1,19; 1,75). In der IMPACT-Studie war der Anteil an Patienten, die in Woche 52 CAT-Responder waren, signifikant höher (p < 0,001) bei Patienten, die mit Elebrato Ellipta behandelt wurden (42 %) im Vergleich zu FF/VI (37 %; OR 1,24; 95-%-KI: 1,14; 1,36) und UMEC/VI (36 %; OR 1,28; 95-%-KI: 1,15; 1,43).

Linderung von Symptomen

Kurzatmigkeit wurde mit dem Transitional Dyspnoea Index (TDI) Focal Score in Woche 24 in der FULFIL-Studie und in Woche 52 in der IMPACT-Studie (bei einer Teilmenge von Patienten, n = 5 058) gemessen. In der FULFIL-Studie war der Anteil der Responder gemäß TDI (definiert als mindestens 1 Einheit) signifikant höher (p < 0,001) bei Elebrato Ellipta im Vergleich zu BUD/FOR (61 % vs. 51 %; OR 1,61; 95-%-KI: 1,33; 1,95). In der IMPACT-Studie war der Anteil der TDI-Responder ebenfalls signifikant höher (p < 0,001) bei Elebrato Ellipta (36 %) im Vergleich zu FF/VI (29 %; OR 1,36; 95-%-KI: 1,19; 1,55) und UMEC/VI (30 %; OR 1,33; 95-%-KI: 1,13; 1,57).

In der FULFIL-Studie verbesserte Elebrato Ellipta im Vergleich zu BUD/FOR die täglichen COPD-Symptome, gemessen anhand des E-RS: COPD-Gesamtscores (Abnahme von ≥ 2 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert). Der Anteil an Respondern während den Wochen 21-24 war für Patienten, die mit Elebrato Ellipta behandelt wurden im Vergleich zu BUD/FOR signifikant höher (p < 0,001) (47 % bzw. 37 %; OR 1,59; 95-%-KI: 1,30; 1,94).

Gebrauch von Bedarfsmedikation

In der FULFIL-Studie reduzierte Elebrato Ellipta den Gebrauch von Bedarfsmedikation im Vergleich zu BUD/FOR zwischen den Wochen 1-24 signifikant (p < 0,001) (Behandlungsunterschied: -0,2 Anwendungen pro Tag; 95-%-KI: -0,3; -0,1).

In der IMPACT-Studie reduzierte Elebrato Ellipta den Gebrauch von Bedarfsmedikation (Anwendungen pro Tag) im Vergleich zu FF/VI und UMEC/VI in jedem 4-Wochen-Zeitraum signifikant (p < 0,001). In den Wochen 49-52 betrug der Behandlungsunterschied -0,28 (95-%-KI: -0,37; -0,19) im Vergleich zu FF/VI und -0,30 (95-%-KI: -0,41; -0,19) im Vergleich zu UMEC/VI.

Nächtliches Erwachen

In der IMPACT-Studie reduzierte Elebrato Ellipta in den Wochen 49 bis 52 die mittlere Anzahl der Episoden nächtlichen Erwachens auf Grund von COPD signifikant, sowohl im Vergleich zu FF/VI (-0,05; 95-%-KI: -0,08; -0,01; p = 0,005), als auch im Vergleich zu UMEC/VI (-0,10; 95-%-KI: -0,14; -0,05; p < 0,001). Signifikante Reduktionen wurden über alle anderen Zeitpunkte hinweg für UMEC/VI (p < 0,001) und für alle bis auf zwei Zeitpunkte für FF/VI (p ≤ 0,021) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wenn Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol von gesunden Probanden inhalativ in Kombination aus einem einzigen Inhalator angewendet wurden, war die Pharmakokinetik jeder Komponente jener ähnlich, die beobachtet wurde, wenn jeder Wirkstoff entweder als Fluticasonfuroat/Vilanterol-Kombination, als Umeclidinium/Vilanterol-Kombination oder als Umeclidinium-Monotherapie angewendet wurde.

Populationspharmakokinetische Analysen von FF/UMEC/VI wurden unter Verwendung eines kombinierten PK-Datensatzes aus drei Phase III Studien mit 821 COPD-Patienten durchgeführt. Die systemischen Arzneimittelkonzentrationen (C_{max} im Steady State und AUC) von FF, UMEC und VI nach Inhalation von FF/UMEC/VI in einem Inhalator (Dreifachkombination) lagen im Bereich jener, die nach Inhalation von FF/VI + UMEC aus zwei Inhalatoren, nach Inhalation von Zweifachkombinationen (FF/VI und UMEC/VI) sowie nach Inhalation der Einzelsubstanzen (FF, UMEC und VI) beobachtet werden. Eine kovariate Analyse zeigte eine scheinbar höhere FF Clearance (42 %) beim Vergleich von FF/VI zu FF/UMEC/VI; dies wird aber nicht als klinisch relevant angesehen.

Resorption

Fluticasonfuroat

Nach inhalativer Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol durch gesunde Probanden wurde die C_{max} von Fluticasonfuroat nach 15 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Fluticasonfuroat nach inhalativer Anwendung als Fluticasonfuroat/Vilanterol betrug 15,2 %, die in erster Linie durch die Resorption des inhalierten Anteils der in die Lunge freigesetzten Dosis bedingt war. Der Beitrag der oralen Resorption war vernachlässigbar. Nach wiederholter Gabe von inhalativem Fluticasonfuroat/Vilanterol wurde der Steady State innerhalb von 6 Tagen bei bis zu 1,6-facher Kumulation erreicht.

Umeclidinium

Nach inhalativer Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol durch gesunde Probanden wurde die C_{max} von Umeclidinium nach 5 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativem Umeclidinium betrug im Durchschnitt 13 % der Dosis, wobei der Beitrag der oralen Resorption vernachlässigbar war. Nach wiederholter Gabe von inhalativem Umeclidinium wurde der Steady State innerhalb von 7 bis 10 Tagen bei 1,5- bis 2-facher Kumulation erreicht.

Vilanterol

Nach inhalativer Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol durch gesunde Probanden wurde die C_{max} von Vilanterol nach 7 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativem Vilanterol betrug 27 % der Dosis, wobei der Beitrag der oralen Resorption vernachlässigbar war. Nach wiederholter Gabe von inhalativem Umeclidinium/Vilanterol wurde der Steady State innerhalb von 6 Tagen bei bis zu 1,5-facher Kumulation erreicht.

Verteilung

Fluticasonfuroat

Nach intravenöser Anwendung von Fluticasonfuroat an gesunden Probanden betrug das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State 661 Liter. Fluticasonfuroat zeigt eine geringe Assoziation mit Erythrozyten. Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung von Fluticasonfuroat in Humanplasma war hoch und betrug durchschnittlich > 99,6 %.

Umeclidinium

Nach intravenöser Anwendung von Umeclidinium an gesunden Probanden betrug das durchschnittliche Verteilungsvolumen 86 Liter. *In vitro* betrug die Plasmaproteinbindung in Humanplasma im Durchschnitt 89 %.

Vilanterol

Nach intravenöser Anwendung von Vilanterol an gesunden Probanden betrug das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State 165 Liter. Vilanterol zeigt eine geringe Assoziation mit Erythrozyten. Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung in Humanplasma betrug im Durchschnitt 94 %.

Biotransformation

Fluticasonfuroat

In-vitro-Studien zeigten, dass Fluticasonfuroat hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird und ein Substrat des P-Glycoprotein (P-gp)-Transporters ist. Fluticasonfuroat wird hauptsächlich durch Hydrolyse der S-Fluormethyl-Carbothioat-Gruppe zu Metaboliten mit signifikant reduzierter Kortikosteroidaktivität abgebaut. Die systemische Exposition gegenüber den Metaboliten ist gering.

Umeclidinium

In-vitro-Studien zeigten, dass Umeclidinium hauptsächlich über Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert wird und ein Substrat des P-Glycoprotein (P-gp)-Transporters ist. Die primären Stoffwechselwege für Umeclidinium sind oxidativ (Hydroxylierung, O-Dealkylierung), gefolgt von Konjugation (Glucuronidierung usw.). Dabei entsteht eine Reihe von Metaboliten mit entweder reduzierter pharmakologischer Aktivität oder mit soweit unbekannter pharmakologischer Aktivität. Die systemische Exposition gegenüber den Metaboliten ist gering.

Vilanterol

In-vitro-Studien zeigten, dass Vilanterol hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird und ein Substrat des P-Glycoprotein (P-gp)-Transporters ist. Vilanterol wird hauptsächlich durch O-Dealkylierung zu einer Reihe von Metaboliten mit signifikant reduzierter $Beta_1$- und $Beta_2$-Agonistenaktivität abgebaut. Die metabolischen Plasmaprofile nach oraler Verabreichung von Vilanterol in einer Studie mit dem radioaktiv markierten Wirkstoff beim Menschen entsprachen denen eines hohen First-Pass-Metabolismus. Die systemische Exposition gegenüber den Metaboliten ist gering.

Elimination

Fluticasonfuroat

Die scheinbare Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluticasonfuroat nach inhalativer Anwendung von Fluticasonfuroat/Vilanterol betrug durchschnittlich 24 Stunden. Nach intravenöser Anwendung betrug die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 15,1 Stunden. Die Plasmaclearance nach intravenöser Anwendung betrug 65,4 Liter/Stunde. Die Ausscheidung im Urin machte etwa 2 % der intravenös angewendeten Dosis aus. 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.

Umeclidinium

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Umeclidinium nach inhalativer Anwendung über 10 Tage betrug im Durchschnitt 19 Stunden, wobei im Steady State 3 % bis 4 % des Wirkstoffs unverändert im Urin ausgeschieden wurden. Die Plasmaclearance nach intravenöser Anwendung betrug 151 Liter/Stunde. Nach intravenöser Gabe wurden etwa 58 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis mit den Fäzes und etwa 22 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte des Arzneimittels mit den Fäzes nach intravenöser Anwendung ist ein Hinweis auf eine Sekretion in die Galle. Nach oraler Gabe wurden 92 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis hauptsächlich mit den Fäzes ausgeschieden. Weniger als 1 % der oral verabreichten Dosis (1 % der wiedergefundenen Radioaktivität) wurde im Urin ausgeschieden, was auf eine vernachlässigbare Resorption nach oraler Anwendung schließen lässt.

Vilanterol

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Vilanterol nach inhalativer Anwendung über 10 Tage betrug im Durchschnitt 11 Stunden. Die Plasmaclearance von Vilanterol nach intravenöser Anwendung betrug 108 Liter/Stunde. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Vilanterol wurden 70 % der radioaktiv markierten Substanz im Urin und 30 % in den Fäzes ausgeschieden. Die primäre Elimination von Vilanterol erfolgte über Metabolisierung, mit anschließender Ausscheidung der Metaboliten in Urin und in den Fäzes.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Auswirkungen des Alters auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol wurden in der populationspharmakokinetischen Analyse untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen beobachtet, die eine Dosisanpassung erfordern.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Wirkung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wurde bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht. Es wurden jedoch Studien mit Fluticasonfuroat/Vilanterol und Umeclidinium/Vilanterol durchgeführt, die keinen Hinweis auf einen Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Fluticasonfuroat, Umeclidinium oder Vilanterol ergaben. *In-vitro*-Proteinbindungsstudien bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und gesunden Probanden lieferten keinen klinisch bedeutsamen Hinweis auf eine unterschiedliche Proteinbindung.

Die Auswirkungen einer Hämodialyse wurden nicht untersucht.

Einschränkung der Leberfunktion

Die Wirkung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wurde bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Es wurden jedoch Studien mit Fluticasonfuroat/Vilanterol und Umeclidinium/Vilanterol durchgeführt.

Die Fluticasonfuroat/Vilanterol-Komponente von Elebrato Ellipta wurde bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion aller Schweregrade (Child-Pugh A, B oder C) untersucht. Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion zeigten gegenüber Fluticasonfuroat eine bis zu dreifach höhere systemische Exposition (Fluticasonfuroat (FF) 184 Mikrogramm); deshalb erhielten Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion die Hälfte der Dosis (FF 92 Mikrogramm). Bei dieser Dosis wurden keine Auswirkungen auf die systemische Exposition beobachtet. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist daher Vorsicht geboten, aber es wird keine spezifische Dosisanpassung auf Basis der Leberfunktion empfohlen. Gegenüber Vilanterol kam es zu keinem signifikanten Anstieg der systemischen Exposition.

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion fand sich kein Hinweis auf einen Anstieg der systemischen Exposition weder gegenüber Umeclidinium noch gegenüber Vilanterol (C_{max} und AUC). Umeclidinium wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Andere besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen von Ethnie, Geschlecht und Gewicht auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol wurden ebenfalls in der populationspharmakokinetischen Analyse untersucht.

Bei 113 ostasiatischen COPD-Patienten (japanischer und ostasiatischer Herkunft), die FF/UMEC/VI aus einem einzelnen Inhalator erhielten (27 % der Patienten), waren die Schätzungen für die $AUC_{(ss)}$ von Fluticasonfuroat um durchschnittlich 30 % höher als bei Kaukasiern. Jedoch bleiben diese höheren systemischen Expositionen unterhalb des Grenzwertes für FF-induzierte Reduktion des Cortisolwertes im Serum und im Urin und werden als klinisch nicht relevant erachtet. Bei COPD-Patienten ergab sich kein Effekt der ethnischen Herkunft auf die pharmakokinetischen Parameter von Umeclidinium oder Vilanterol.

Es wurden basierend auf Ethnie, Geschlecht oder Gewicht keine klinisch relevanten Unterschiede, die eine Dosisanpassung erfordern, bei systemischer Exposition mit Fluticasonfuroat, Umeclidinium oder Vilanterol beobachtet.

Bezüglich anderer Patientencharakteristika ergab eine Studie bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern keinen Hinweis auf einen klinisch signifikanten Effekt des genetischen Polymorphismus von CYP2D6 auf die systemische Exposition gegenüber Umeclidinium.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in präklinischen Studien mit Fluticasonfuroat, Umeclidinium oder Vilanterol beobachteten pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen waren jene, die typischerweise mit Glukokortikoiden, Muscarinrezeptor-Antagonisten oder $beta_2$-adrenergen Agonisten verbunden sind. Die gemeinsame Verabreichung von Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol an Hunde führte nicht zu einer signifikanten neuen toxischen Wirkung oder einer bedeutenden Verschlechterung der erwarteten Effekte, die mit Fluticasonfuroat, Umeclidinium oder Vilanterol allein verbunden sind.

Genotoxizität und Kanzerogenität

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat war in einer Standardtestbatterie nicht genotoxisch und in Lebenszeitinhalationsstudien bei Ratten oder Mäusen beim 1,4- bzw. 2,9-Fachen der beim Menschen bei einer Tagesdosis von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat beobachteten Expositionen (gemessen an der AUC) nicht kanzerogen.

Umeclidinium

Umeclidinium war in einer Standardtestbatterie nicht genotoxisch und in Lebenszeitinhalationsstudien bei Ratten oder Mäusen bei ≥ 20- oder ≥ 17-fach höherer Exposition als der klinischen Exposition gegenüber einer Tagesdosis von 55 Mikrogramm Umeclidinium beim Menschen (gemessen an der AUC) nicht kanzerogen.

Vilanterol

Vilanterol (als Alpha-Phenylcinnamat) und Triphenylessigsäure waren 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 0,9- bzw. 22-fach höherer Exposition als der klinischen Exposition gegenüber einer Tagesdosis von 22 Mikrogramm Vilanterol beim Menschen (gemessen an der AUC) nicht zu einem Anstieg der Tumorinzidenz.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol hatten bei Ratten keine negativen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Fluticasonfuroat

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 6,6-fach höherer Exposition als der klinischen Exposition gegenüber einer Tagesdosis von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat beim Menschen (gemessen an der AUC) nicht zu Wirkungen auf die Entwicklung. Fluticasonfuroat hatte bei Ratten keine negativen Auswirkungen auf die prä- oder postnatale Entwicklung.

Umeclidinium

Umeclidinium war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen. In einer Prä- und Postnatalstudie führte die subkutane Verabreichung von Umeclidinium an Ratten zu einer geringeren Gewichtszunahme und Futteraufnahme der Muttertiere, die eine Dosis von 180 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 61-Fache der klinischen Exposition gegenüber einer Tagesdosis von 55 Mikrogramm Umeclidinium beim Menschen, gemessen an der AUC) erhalten hatten, und zu einem etwas niedrigeren Gewicht der Jungtiere vor der Entwöhnung.

Vilanterol

Vilanterol war bei Ratten nicht teratogen. In Inhalationsstudien bei Kaninchen verursachte Vilanterol ähnliche Wirkungen, wie sie bei anderen $beta_2$-adrenergen Agonisten beobachtet werden (Gaumenspalte, offene Augenlider, Verschmelzung der Brustbeinsegmente und Flexur/Malrotation der Extremitäten). Bei subkutaner Anwendung zeigten sich bei 62-fach höherer Exposition als der klinischen Exposition gegenüber einer Tagesdosis von 22 Mikrogramm Vilanterol beim Menschen (gemessen an der AUC) keine Wirkungen. Vilanterol hatte bei Ratten keine negativen Auswirkungen auf die prä- oder 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 30 °C lagern.
Bei Aufbewahrung im Kühlschrank sollte der Inhalator vor der Anwendung über mindestens eine Stunde wieder auf Raumtemperatur gebracht werden.

Den Inhalator in der versiegelten Schale aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Er ist erst unmittelbar vor der ersten Anwendung zu entnehmen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Ellipta-Inhalator besteht aus einem hellgrauen Gehäuse, einer beigen Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk, verpackt in einer 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). Jeder Blisternapf in dem einen Streifen enthält Fluticasonfuroat, jeder Blisternapf in dem anderen Streifen enthält Umeclidinium (als Bromid) und Vilanterol (als Trifenatat).

Packungen mit 1 Inhalator mit 14 oder 30 Dosen.
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Inhalatoren mit je 30) Dosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Der 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 erstmals aus seiner versiegelten Schale genommen wird, befindet er sich in geschlossenem Zustand. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist auf das Etikett des Inhalators und auf die Faltschachtel auf den dafür vorgesehenen Platz zu schreiben. Das Datum sollte eingetragen werden, sobald der Inhalator aus der Schale genommen wurde. 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.

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 eine zusätzliche oder eine doppelte Dosis zu inhalieren.

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1237/001
EU/1/17/1237/002
EU/1/17/1237/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2022

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

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

M154112
A1A_T7115