1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LAVENTAIR ELLIPTA 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 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium, und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede abgegebene Dosis enthält etwa 24 mg Lactose (als 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 roten Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LAVENTAIR ELLIPTA ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis und Höchstdosis ist eine Inhalation einmal täglich.

LAVENTAIR ELLIPTA sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten. 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 oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von LAVENTAIR ELLIPTA wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist hier daher mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von LAVENTAIR ELLIPTA bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

Art der Anwendung
Ausschließlich zur Inhalation.

Die folgende Anleitung für den Inhalator mit 30 Dosen (Bedarf für 30 Tage) gilt auch für den Inhalator mit 7 Dosen (Bedarf für 7 Tage).

Der ELLIPTA-Inhalator enthält Einzeldosen und ist einsatzbereit.

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 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.

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.

Hinweise für die Anwendung:

a) Vorbereitung einer Dosis
Die Schutzkappe ist erst zu öffnen, wenn der Patient für die Inhalation einer Dosis bereit ist. Der Inhalator darf jetzt nicht geschüttelt werden.

Die Schutzkappe ist herunter zu schieben, 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, das „Klicken“ aber zu hören ist, gibt der Inhalator keine Dosis ab. In diesem Fall ist der Inhalator in die Apotheke zurückzubringen und es ist dort um Rat zu fragen.

b) Wie das Arzneimittel zu inhalieren ist
Der Inhalator ist zuerst 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 setzen und die Lippen sollen es dann fest umschließen. Während der Anwendung dürfen die Lüftungsschlitze nicht mit den Fingern blockiert werden.

- Es ist in einem langen, gleichmäßigen und tiefen Atemzug einzuatmen. Der Atem ist so lange wie möglich anzuhalten (mindestens 3–4 Sekunden).
- Der Inhalator ist vom Mund zu nehmen.
- Langsam und ruhig ausatmen.

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 des Inhalators
Die Schutzkappe vollständig nach oben schieben, um das Mundstück abzudecken.

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.

Paradoxer Bronchospasmus
Die Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol kann einen unter Umständen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Nicht zur Akutbehandlung
Umeclidinium/Vilanterol ist nicht für die Behandlung akuter Episoden eines Bronchospasmus angezeigt.

Verschlechterung der Erkrankung
Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatatoren zur Symptomlinderung ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol sollte der Patient erneut untersucht und die COPD-Behandlung überdacht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen
Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können bei Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Umeclidinium/Vilanterol, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit klinisch bedeutsamer unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb sollte Umeclidinium/Vilanterol bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung mit Vorsicht angewendet werden.

Antimuscarinerge Aktivität
Aufgrund seiner antimuscarinergen Aktivität sollte Umeclidinium/Vilanterol bei Patienten mit Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.

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

In klinischen Studien mit Umeclidinium/Vilanterol wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet. Vorsicht ist angezeigt, wenn Umeclidinium/Vilanterol zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die ebenfalls eine Hypokaliämie verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperglykämie
Beta$_2$-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg des Blutzuckerspiegels führen.

In klinischen Studien mit Umeclidinium/Vilanterol wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Wirkungen auf den Blutzuckerspiegel beobachtet. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol engmaschiger überwacht werden.

Begleiterkrankungen
Umeclidinium/Vilanterol soll bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf beta$_2$-adrenerge Agonisten ansprechen, mit Vorsicht angewendet 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 Umeclidinium/Vilanterol in klinischen Dosen hervorgerufene klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen sind wegen der niedrigen Plasmakonzentrationen nach inhalativer Anwendung als unwahrscheinlich anzusehen.

Betablocker
Beta$_2$-Blocker können die Wirkung von beta$_2$-adrenergen Agonisten wie Vilanterol abschwächen oder aufheben. Die gleichzeitige Anwendung nichtselektiver oder selektiver Betablocker sollte vermieden werden, sofern keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung vorliegen.

Metabolische und Transporter-vermittelte Wechselwirkungen
Vilanterol ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzyms 3A4 (CYP3A4). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Itraconazol, Ritonavir, Telithromycin) kann die Metabolisierung von Vilanterol hemmen und die systemische Exposition gegenüber Vilanterol erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (400 mg) bei gesunden Probanden erhöhten sich die Mittelwerte der $AUC_{(0-t)}$ und C_{max} von Vilanterol um 65 % bzw. 22 %. Die Zunahme der Exposition gegenüber Vilanterol war nicht mit einer Zunahme der durch den beta-adrenergen Agonisten bedingten systemischen Wirkungen auf Herzfrequenz, Blutkaliumspiegel oder QT-Intervall (nach der Fridericia-Formel korrigiert) verbunden. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol mit Ketoconazol und anderen starken CYP3A4-Inhibitoren geboten, da die Möglichkeit einer verstärkten systemischen Exposition gegenüber Vilanterol besteht, die das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen könnte. Verapamil, ein moderater CYP3A4-Inhibitor, hatte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vilanterol.

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 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 Wechselwirkung zu erwarten, wenn Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Patienten mit genetischem Defekt der CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer) angewendet wird.

Sowohl Umeclidinium als auch Vilanterol sind Substrate des P-Glycoprotein-Transporters (P-gp). 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 ca. 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 Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit P-gp-Inhibitoren angewendet wird.

Andere Antimuscarinergika und Sympathomimetika
Die gleichzeitige Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol mit anderen langwirksamen muscarinergen Antagonisten, langwirksamen beta$_2$-adrenergen Agonisten oder Arzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da dies die bekannten Nebenwirkungen inhalativer muscarinerger Antagonisten oder beta$_2$-adrenerger Agonisten verstärken kann (siehe Abschnitte 4.4 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 bei der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Arzneimittel zur Behandlung von COPD
Auch wenn keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen *in vivo* durchgeführt wurden, wurde inhalatives Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit anderen COPD-Arzneimitteln angewendet, darunter kurzwirksame sympathomimetische Bronchodilatatoren und inhalative Kortikosteroide, ohne dass klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen erkennbar waren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Umeclidinium/Vilanterol darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Umeclidinium oder Vilanterol in die Muttermilch übergehen. Jedoch sind andere beta$_2$-adrenerge Agonisten in der Muttermilch nachweisbar. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol zu unterbrechen ist. 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 Umeclidinium/Vilanterol auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Auswirkungen von Umeclidinium oder Vilanterol auf die Fertilität.

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

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 berichtete Nebenwirkung ist Nasopharyngitis (9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Das Sicherheitsprofil von LAVENTAIR ELLIPTA beruht auf den Erfahrungen zur Sicherheit von Umeclidinium/Vilanterol und den Einzelbestandteilen aus dem klinischen

Entwicklungsprogramm, das 6 855 COPD-Patienten umfasste, und auf Spontanberichten. Das klinische Entwicklungsprogramm schloss 2 354 Patienten ein, die im Rahmen der klinischen Studien der Phase III über 24 Wochen oder länger einmal täglich Umeclidinium/Vilanterol erhielten, wovon 1 296 Patienten in 24-wöchigen Studien die empfohlene Dosis von 55/22 Mikrogramm erhielten, 832 Patienten in 24-wöchigen Studien eine höhere Dosis von 113/22 Mikrogramm erhielten und 226 Patienten in einer 12-monatigen Studie 113/22 Mikrogramm erhielten.

Die in der untenstehenden Tabelle den Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeiten sind die rohen Inzidenzraten, die bei der Zusammenfassung von fünf 24-wöchigen Studien und der 12-monatigen Sicherheitsstudie beobachtet wurden.

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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

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

Eine Überdosierung von Umeclidinium/Vilanterol wird voraussichtlich Anzeichen und Symptome aufgrund der Wirkungen der Einzelbestandteile hervorrufen. Dazu gehören die bekannten Nebenwirkungen von inhalativen muscarinergen Antagonisten (z. B. trockener Mund, visuelle Akkommodationsstörungen und Tachykardie) oder Nebenwirkungen, wie sie bei einer Überdosierung anderer $beta_2$-adrenerger Agonisten beobachtet werden (z. B. Arrhythmien, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen, Übelkeit, Hyperglykämie und Hypokaliämie).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der Harnwege Sinusitis Nasopharyngitis Pharyngitis Infektion der oberen Atemwege	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich: Hautausschlag Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria	 Gelegentlich Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor Geschmacksstörung Schwindel	Häufig Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen Glaukom Erhöhter Augeninnendruck Augenschmerzen	Selten Selten Selten Selten
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern Supraventrikuläre Tachykardie Idioventrikulärer Rhythmus Tachykardie Supraventrikuläre Extrasystolen Palpitationen	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten Schmerzen im Oropharynx Dysphonie Paradoxer Bronchospasmus	Häufig Häufig Gelegentlich Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Trockener Mund	Häufig Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt Dysurie Blasenhalsobstruktion	Selten Selten Selten

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, inkl. Dreifachkombinationen mit Kortikosteroiden, ATC-Code: R03AL03

Wirkmechanismus
Umeclidinium/Vilanterol ist eine Kombination aus einem inhalativen langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten und einem langwirksamen $beta_2$-adrenergen Agonisten (LAMA/LABA). Nach oraler Inhalation wirken beide Bestandteile lokal auf die Atemwege und führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Bronchodilatation.

Umeclidinium
Umeclidinium ist ein langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist (auch als ein Anticholinergikum bezeichnet). Es ist ein Chinuclidin-Derivat mit Aktivität an vielen Subtypen muscarinerger Rezeptoren. 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 $beta_2$-Adrenorezeptor-Agonist (LABA).
Die pharmakologischen Wirkungen von $beta_2$-adrenergen Agonisten, einschließlich von 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 eine Hemmung der Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen
In 6-monatigen Phase-III-Studien führte Umeclidinium/Vilanterol nach einmal täglicher Anwendung im Vergleich zu Placebo zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Lungenfunktion (gemessen als exspiratorische Einsekundenkapazität [FEV_1]) über 24 Stunden. Dies zeigte sich 15 Minuten nach erstmaliger Anwendung (Verbesserung gegenüber Placebo um 112 ml, $p < 0{,}001$*). Die mittleren maximalen Verbesserungen des FEV_1 innerhalb der ersten 6 Stunden nach Anwendung betrugen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo 224 ml ($p < 0{,}001$*). Es

*Das Testverfahren der statistischen Hierarchisierung wurde in der Studie angewendet. Dieser Vergleich lag unter einem Vergleich, der keine statistische Signifikanz erreichte. Deshalb kann nicht von einer statistischen Signifikanz dieses Vergleichs ausgegangen werden.

fand sich kein Hinweis auf eine Tachyphylaxie der Wirkung von LAVENTAIR ELLIPTA im Laufe der Zeit.

Kardiale Elektrophysiologie
Die Wirkung von Umeclidinium/Vilanterol auf das QT-Intervall wurde in einer mit Placebo und Verum (Moxifloxacin) kontrollierten QT-Studie untersucht, in der 103 gesunde Probanden 10 Tage einmal täglich 113/22 Mikrogramm oder 500/100 Mikrogramm (Einzeldosierung, bei der Umeclidinium dem 8-Fachen und Vilanterol dem 4-Fachen der empfohlenen Dosis entspricht) Umeclidinium/Vilanterol erhielten. Die maximale mittlere Differenz der Verlängerungen des QT-Intervalls (mit der Fridericia-Formel korrigiert, QT_cF) betrug im Vergleich zu Placebo nach Korrektur für den Ausgangswert 4,3 (90-%-KI = 2,2 bis 6,4) Millisekunden 10 Minuten nach Anwendung von 113/22 Mikrogramm Umeclidinium/Vilanterol und 8,2 (90-%-KI = 6,2 bis 10,2) Millisekunden 30 Minuten nach Anwendung von 500/100 Mikrogramm Umeclidinium/Vilanterol. Es wurde also mit 113/22 Mikrogramm Umeclidinium/Vilanterol kein klinisch relevantes proarrhythmisches Potenzial aufgrund von Verlängerungen des QT-Intervalls beobachtet.

Eine dosisabhängige Zunahme der Herzfrequenz wurde ebenfalls beobachtet. Die maximale mittlere Differenz der Herzfrequenz betrug im Vergleich zu Placebo nach Korrektur für den Ausgangswert 8,4 (90-%-KI = 7,0 bis 9,8) Schläge/Minute und 20,3 (90-%-KI = 18,9 bis 21,7) Schläge/Minute 10 Minuten nach Anwendung von 113/22 Mikrogramm bzw. 500/100 Mikrogramm Umeclidinium/Vilanterol.

Zudem wurden in einem Langzeit-EKG über 24 Stunden in einer 6-monatigen Studie bei 53 COPD-Patienten, die einmal täglich mit 55/22 Mikrogramm Umeclidinium/Vilanterol behandelt wurden, und in einer weiteren 6-monatigen Studie bei 55 Patienten, die einmal täglich 113/22 Mikrogramm Umeclidinium/Vilanterol erhielten, keine klinisch signifikanten Wirkungen auf den Herzrhythmus festgestellt. Dasselbe galt für die 12-monatige Studie, in der 226 Patienten einmal täglich 113/22 Mikrogramm erhielten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die klinische Wirksamkeit von einmal täglich angewendetem Umeclidinium/Vilanterol wurde in acht klinischen Phase-III-Studien bei 6 835 erwachsenen Patienten mit der klinischen Diagnose COPD untersucht; davon waren 5 618 Patienten in fünf 6-monatigen Studien (zwei Placebo-kontrollierte und drei Verum-kontrollierte [mit Tiotropium als Vergleichssubstanz]), 655 Patienten in zwei 3-monatigen Studien zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit/Lungenfunktion und 562 Patienten in einer 12-monatigen ergänzenden Studie.

Wirkungen auf die Lungenfunktion
In mehreren Studien führte LAVENTAIR ELLIPTA zu Verbesserungen der Lungenfunktion (definiert als Änderung des FEV_1-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert). In einer 6-monatigen Phase-III-Studie führte LAVENTAIR ELLIPTA zu statistisch signifikanten Verbesserungen des FEV_1-Talwerts (primärer Endpunkt) in Woche 24 im Vergleich zu Placebo und den Behandlungsarmen mit jeder Monotherapie. Daneben führte LAVENTAIR ELLIPTA in zwei der drei 6-monatigen Verum-kontrollierten Studien zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen des FEV_1-Talwerts im Vergleich zu Tiotropium und in der dritten Verum-kontrollierten Studie zu numerisch größeren Verbesserungen im Vergleich zu Tiotropium (siehe Tabelle 1). Im Lauf der Zeit trat keine Abschwächung der bronchodilatatorischen Wirkung ein.

Tabelle 1. Ergebnisse zu Lungenfunktion, Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität in Woche 24

Behandlungsvergleiche mit LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 µg	Behandlungsunterschied[1] (95-%-Konfidenzintervalle, p-Wert)			
	FEV_1-Talwert (ml)	TDI Gesamtscore	SGRQ Gesamtscore	Gebrauch von Notfall-medikation[3]
LAVENTAIR ELLIPTA (n = 413) versus Placebo (n = 280)	167 (128; 207) < 0,001	1,2 (0,7; 1,7) < 0,001	-5,51 (-7,88; -3,13) < 0,001*	-0,8 (-1,3; -0,3) 0,001*
LAVENTAIR ELLIPTA (n = 413) versus 55 µg Umeclidinium (n = 418)	52 (17; 87) 0,004	0,3 (-0,2; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0; -0,1) 0,014*
LAVENTAIR ELLIPTA (n = 413) versus 22 µg Vilanterol (n = 421)	95 (60; 130) < 0,001	0,4 (-0,1; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3; 0,5) 0,675
LAVENTAIR ELLIPTA (n = 454) versus 18 µg Tiotropium (n = 451) (Studie ZEP117115)	112 (81; 144) < 0,001	n.b.	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) < 0,001
LAVENTAIR ELLIPTA (n = 207) versus 18 µg Tiotropium (n = 203) (Studie DB2113360)	90 (39; 141) < 0,001	0,1[2] (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
LAVENTAIR ELLIPTA (n = 217) versus 18 µg Tiotropium (n = 215) (Studie DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

n = Anzahl in der „Intent-to-Treat"-Population
µg = Mikrogramm
n.b. = nicht bestimmt
[1] Mittelwert der kleinsten Quadrate
[2] Gepoolte Daten aus Studie DB2113360 und Studie DB2113374
[3] Differenz der Mittelwerte der Anzahl der Sprühstöße pro Tag über die Wochen 1 – 24

Symptombezogene Ergebnisse
Kurzatmigkeit:
LAVENTAIR ELLIPTA führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Reduktion der Kurzatmigkeit, bestimmt als Zunahme des TDI-Gesamtscores in Woche 24 (wesentlicher sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 1). Die Verbesserungen des TDI-Gesamtscores im Vergleich zu jeder der Monotherapien und Tiotropium waren nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 1).

Der Anteil der Patienten, die zumindest mit dem minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied („minimum clinically important difference", MCID) von 1 Einheit im TDI-Gesamtscore in Woche 24 ansprachen, war mit LAVENTAIR ELLIPTA größer (58 %) als mit Placebo (41 %) und jeder der Monotherapien (53 % für Umeclidinium und 51 % für Vilanterol).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
Mit LAVENTAIR ELLIPTA zeigte sich auch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des „St. George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ) gemessen wurde. Hier ergab sich in Woche 24 eine Reduktion des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo und jeder der Monotherapien (siehe Tabelle 1). In einer der drei Verum-kontrollierten Studien zeigte LAVENTAIR ELLIPTA eine statistisch signifikante Reduktion des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Tiotropium (siehe Tabelle 1).

Der Anteil der Patienten, die zumindest mit dem MCID im SGRQ-Score (definiert als Abnahme um 4 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert) in Woche 24 ansprachen, war mit LAVENTAIR ELLIPTA größer (49 %) als mit Placebo (34 %) und jeder der Monotherapien (44 % für Umeclidinium und 48 % für Vilanterol). In einer Verum-kontrollierten Studie erreichte ein größerer Anteil der Patienten, die LAVENTAIR ELLIPTA erhielten, eine klinisch bedeutsame Verbesserung

*Das Testverfahren der statistischen Hierarchisierung wurde in der Studie angewendet. Dieser Vergleich lag unter einem Vergleich, der keine statistische Signifikanz erreichte. Deshalb kann nicht von einer statistischen Signifikanz dieses Vergleichs ausgegangen werden.

des SGRQ-Scores in Woche 24 (53 %) als mit Tiotropium (46 %). In den zwei weiteren Verum-kontrollierten Studien erreichte ein ähnlicher Anteil von Patienten mit LAVENTAIR ELLIPTA und Tiotropium zumindest den MCID, und zwar 49 % und 54 % für LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 Mikrogramm und 52 % und 55 % für Tiotropium.

Gebrauch von Notfallmedikation
LAVENTAIR ELLIPTA reduzierte den Gebrauch von Notfallmedikation mit Salbutamol über die Wochen 1 – 24 im Vergleich zu Placebo und Umeclidinium (siehe Tabelle 1 auf Seite 4) und zeigte einen Anstieg des Anteils an Tagen ohne Gebrauch von Notfallmedikation gegenüber dem Ausgangswert (im Durchschnitt 11,1 %). Im Vergleich dazu zeigte sich für Placebo eine Abnahme des Anteils an Tagen ohne Gebrauch von Notfallmedikation gegenüber dem Ausgangswert (im Durchschnitt 0,9 %).

In den drei 6-monatigen Verum-kontrollierten Studien reduzierte LAVENTAIR ELLIPTA den Gebrauch von Notfallmedikation mit Salbutamol im Vergleich zu Tiotropium. Dabei wurden statistisch signifikante Reduktionen in zwei dieser Studien beobachtet (siehe Tabelle 1 auf Seite 4). Mit LAVENTAIR ELLIPTA ergab sich in allen drei Studien auch ein höherer Anstieg des Anteils an Tagen ohne Gebrauch von Notfallmedikation im Vergleich zum Ausgangswert (im Durchschnitt im Bereich von 17,6 % bis 21,5 %) als mit Tiotropium (im Durchschnitt im Bereich von 11,7 % bis 13,4 %).

Eine höhere Dosierung von Umeclidinium/Vilanterol (113/22 Mikrogramm) wurde ebenfalls in einer 24-wöchigen Placebo-kontrollierten klinischen Studie und in zwei der drei 24-wöchigen Verum-kontrollierten Studien untersucht. Die Ergebnisse ähnelten denen für die LAVENTAIR ELLIPTA Dosierung und lieferten zusätzliche ergänzende Evidenz für die Wirksamkeit von LAVENTAIR ELLIPTA.

COPD-Exazerbationen
In einer 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit symptomatischer COPD, reduzierte LAVENTAIR ELLIPTA das Risiko für eine moderate/schwere COPD-Exazerbation im Vergleich zu Placebo um 50 % (basierend auf der Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation; Hazard Ratio (HR) 0,5; 95-%-KI: 0,3; 0,8; p = 0,004*); im Vergleich zu Umeclidinium um 20 % (HR 0,8; 95-%-KI: 0,5; 1,3; p = 0,391); und im Vergleich zu Vilanterol um 30 % (HR 0,7; 95-%-KI: 0,4; 1,1; p = 0,121). In den drei Verum-kontrollierten Studien an Patienten mit symptomatischer COPD wurde das Risiko für eine moderate/schwere COPD-Exazerbation im Vergleich zu Tiotropium in einer Studie um 50 % (HR 0,5; 95-%-KI: 0,3; 1,0; p = 0,044) reduziert. In den anderen zwei Studien war das Risiko für eine moderate/schwere COPD-Exazerbation um 20 % und 90 % (HR 1,2; 95-%-KI: 0,5; 2,6; p = 0,709 bzw. HR 1,9; 95-%-KI: 1,0; 3,6; p = 0,062) erhöht. Das Design dieser Studien war nicht spezifisch darauf ausgelegt, die Wirkung der Behandlungen auf COPD-Exazerbationen zu untersuchen und Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Exazerbation auftrat.

Ergänzende Studien zur Wirksamkeit
In einer randomisierten, doppelblinden, 52-wöchigen Studie (CTT116855, IMPACT) mit 10 355 erwachsenen Patienten mit symptomatischer COPD und einer Vorgeschichte von 1 oder mehreren moderaten/schweren Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten, wurden diese randomisiert (1:2:2), um Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI 55/22 Mikrogramm), Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 Mikrogramm) oder Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI 92/22 Mikrogramm) einmal täglich mit einem Inhalator verabreicht zu bekommen. Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate moderater und schwerer Exazerbationen bei Probanden, die mit FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI und UMEC/VI behandelt wurden. Die durchschnittliche jährliche Rate von Exazerbationen war 0,91; 1,07 and 1,21 für FF/UMEC/VI, FF/VI bzw. UMEC/VI.

Der Vergleich von FF/UMEC/VI zu FF/VI und UMEC/VI ergab eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine moderate/schwere Exazerbation um 14,8 % (basierend auf der Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation) (Hazard Ratio 0,85; 95-%-KI: 0,80; 0,91; p < 0,001) bzw. eine Reduktion des Risikos für eine moderate/schwere Exazerbation um 16,0 % (basierend auf der Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation) (Hazard Ratio 0,84; 95-%-KI: 0,78; 0,91; p < 0,001).

Körperliche Belastbarkeit und Lungenvolumina
LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 Mikrogramm verbesserte im Vergleich zu Placebo in einer, nicht jedoch in der zweiten Studie die Belastungsausdauer, die mit dem „Endurance Shuttle Walk Test“ (ESWT) bestimmt wurde, und verbesserte in beiden Studien die Parameter für Lungenvolumina bei erwachsenen COPD-Patienten mit Überblähung (funktionelle Residualkapazität [FRC] > 120 %) im Vergleich zu Placebo. In der ersten Studie führte LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 Mikrogramm im Vergleich zu Placebo in Woche 12 zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung (basierend auf einem minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied [minimum clinically important difference“, MCID] zwischen 45 bis 85 Sekunden) der Belastungsausdauer („exercise endurance time“, EET) 3 Stunden nach der Anwendung (69,4 Sekunden [p = 0,003]). Die Verbesserung der EET im Vergleich zu Placebo war an Tag 2 erkennbar und blieb in Woche 6 und Woche 12 bestehen. In der zweiten Studie betrug der Behandlungsunterschied bezüglich der EET zwischen LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 Mikrogramm und Placebo 21,9 Sekunden (p = 0,234) in Woche 12.

In der ersten Studie ergaben sich mit LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 Mikrogramm im Vergleich zu Placebo in Woche 12 auch statistisch signifikante Verbesserungen bezüglich der Änderung der Parameter für Lungenvolumina gegenüber dem Ausgangswert beim Talwert und 3 Stunden nach Anwendung (inspiratorische Kapazität: 237 ml bzw. 316 ml, Residualvolumen: -466 ml bzw. -643 ml und funktionelle Residualkapazität: -351 ml bzw. -522 ml; alle p < 0,001). In der zweiten Studie zeigten sich mit LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 Mikrogramm im Vergleich zu Placebo in Woche 12 Verbesserungen bezüglich der Änderung der Parameter für Lungenvolumina gegenüber dem Ausgangswert beim Talwert und 3 Stunden nach Anwendung (inspiratorische Kapazität: 198 ml bzw. 238 ml, Residualvolumen: -295 ml bzw. -351 ml und funktionelle Residualkapazität: -238 ml bzw. -302 ml; alle p < 0,001*).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wenn Umeclidinium und Vilanterol in Kombination als Inhalation verabreicht wurden, war die Pharmakokinetik jedes Einzelbestandteils ähnlich wie bei separater Verabreichung jedes Wirkstoffs. Für pharmakokinetische Zwecke kann daher jeder Bestandteil separat betrachtet werden.

Resorption

Umeclidinium
Nach inhalativer Verabreichung von Umeclidinium an gesunde Probanden wurde die C_{max} nach 5 bis 15 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 1,8-facher Akkumulation erreicht.

Vilanterol
Nach inhalativer Verabreichung von Vilanterol an gesunde Probanden wurde die C_{max} nach 5 bis 15 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativem Vilanterol betrug im Durchschnitt 27 % der Dosis, wobei der Beitrag der oralen Resorption vernachlässigbar war. Nach wiederholter Gabe von inhalativem Vilanterol wurde der Steady State innerhalb von 6 Tagen bei bis zu 2,4-facher Akkumulation erreicht.

Verteilung

Umeclidinium
Nach intravenöser Verabreichung an gesunde Probanden betrug das mittlere Verteilungsvolumen 86 Liter. *In vitro* betrug die Plasmaproteinbindung in Humanplasma im Durchschnitt 89 %.

Vilanterol
Nach intravenöser Verabreichung an gesunde Probanden betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State 165 Liter. Vilanterol zeigt eine geringe Assoziation mit Erythrozyten. *In vitro* betrug die Plasmaproteinbindung in Humanplasma im Durchschnitt 94 %.

*Das Testverfahren der statistischen Hierarchisierung wurde in der Studie angewendet. Dieser Vergleich lag unter einem Vergleich, der keine statistische Signifikanz erreichte. Deshalb kann nicht von einer statistischen Signifikanz dieses Vergleichs ausgegangen werden.

Biotransformation

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. Der primäre Stoffwechselweg von Vilanterol ist die O-Desalkylierung zu einer Reihe von Metaboliten mit signifikant reduzierter $beta_1$- und $beta_2$-adrenerger agonistischer Aktivität. 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

Umeclidinium

Die Plasmaclearance nach intravenöser Verabreichung betrug 151 Liter/Stunde. Nach intravenöser Gabe wurden etwa 58 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis (bzw. 73 % der wiedergefundenen Radioaktivität) innerhalb von 192 Stunden nach Verabreichung mit den Fäzes ausgeschieden. Die Ausscheidung im Urin betrug 22 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis innerhalb von 168 Stunden (27 % der wiedergefundenen Radioaktivität). Die Ausscheidung des abgebauten Arzneimittels mit den Fäzes nach intravenöser Verabreichung ist ein Hinweis auf eine Sekretion in die Galle. Nach oraler Gabe an gesunde männliche Probanden wurde die Gesamtradioaktivität (92 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis bzw. 99 % der wiedergefundenen Radioaktivität) 168 Stunden nach Verabreichung 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 Verabreichung schließen lässt. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Umeclidinium nach inhalativer Verabreichung an gesunde Probanden über 10 Tage betrug im Durchschnitt 19 Stunden, wobei im Steady State 3 % bis 4 % unverändert im Urin ausgeschieden wurden.

Vilanterol

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Pharmakokinetik von Umeclidinium und Vilanterol bei COPD-Patienten ab 65 Jahren und älter mit der bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar war.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion fand sich nach Verabreichung von Umeclidinium/Vilanterol mit einer Umeclidinium-Dosis, die dem Doppelten der empfohlenen Dosis entspricht, sowie der empfohlenen Vilanterol-Dosis kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition gegenüber Umeclidinium oder Vilanterol (C_{max} und AUC). Auch ergab sich kein Hinweis auf eine unterschiedliche Proteinbindung zwischen Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und gesunden Probanden.

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) fand sich nach Verabreichung von Umeclidinium/Vilanterol mit einer Umeclidinium-Dosis, die dem Doppelten der empfohlenen Dosis entspricht, sowie der empfohlenen Vilanterol-Dosis kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition gegenüber Umeclidinium oder Vilanterol (C_{max} und AUC). Auch ergab sich kein Hinweis auf eine unterschiedliche Proteinbindung zwischen Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion und gesunden Probanden. Umeclidinium/Vilanterol wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Andere besondere Patientengruppen

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte, dass für Umeclidinium oder Vilanterol keine Dosisanpassung auf der Grundlage von Alter, ethnischer Herkunft, Geschlecht, Gebrauch inhalativer Kortikosteroide oder Körpergewicht erforderlich ist. Eine Studie bei Probanden, bei denen die Metabolisierung über das CYP2D6-Isoenzym beeinträchtigt war, ergab keinen Hinweis auf einen klinisch signifikanten Effekt des genetischen Polymorphismus von CYP2D6 auf die systemische Exposition gegenüber Umeclidinium.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien mit Umeclidinium und Vilanterol allein sowie in Kombination zeigten sich Wirkungen, wie sie typischerweise mit der primären Pharmakologie von Muscarinrezeptor-Antagonisten bzw. $beta_2$-adrenergen Agonisten und/oder einer lokalen Reizung verbunden sind. Die folgenden Aussagen beziehen sich auf Studien, die mit den Einzelbestandteilen durchgeführt wurden.

Genotoxizität und kanzerogenes Potenzial

Umeclidinium war in einer Standardtestbatterie nicht genotoxisch und in Lebenszeitinhalationsstudien an Mäusen oder Ratten bei Expositionen, die dem ≥ 26- oder ≥ 22-Fachen der klinischen Exposition gegenüber 55 Mikrogramm Umeclidinium beim Menschen entsprachen, gemessen an der AUC, nicht kanzerogen.

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 $beta_2$-adrenerge Agonisten verursachte Vilanteroltrifenatat in Lebenszeitinhalationsstudien im Reproduktionstrakt weiblicher Ratten und Mäuse sowie in der Hypophyse bei Ratten proliferative Wirkungen. Bei Ratten oder Mäusen kam es bei Expositionen, die dem 0,5- oder 13-Fachen der klinischen Exposition gegenüber 22 Mikrogramm Vilanterol beim Menschen entsprachen, gemessen an der AUC, nicht zu einem Anstieg der Tumorinzidenz.

Reproduktionstoxizität

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 80-Fache der klinischen Exposition gegenüber 55 Mikrogramm Umeclidinium beim Menschen, gemessen an der AUC) erhalten hatten, und zu einem etwas niedrigeren Gewicht der Jungtiere vor der Entwöhnung.

Vilanterol war bei Ratten nicht teratogen. In Inhalationsstudien an Kaninchen verursachte Vilanterol beim 6-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen, gemessen an der AUC, ähnliche Wirkungen, wie sie mit anderen $beta_2$-adrenergen Agonisten beobachtet werden (Gaumenspalte, offene Augenlider, Verschmelzen der Brustbeinsegmente und Flexur/Malrotation). Bei subkutaner Verabreichung zeigten sich beim 36-Fachen der klinischen Exposition gegenüber 22 Mikrogramm Vilanterol beim Menschen, gemessen an der AUC, keine Wirkungen.

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 soll 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.

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 roten Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk und ist in einer Schale aus Folienlaminat verpackt, 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 mit 7 oder 30 Dosen.

Packungen mit 1 Inhalator mit 7 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

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/1/14/899/001
EU/1/14/899/002
EU/1/14/899/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Mai 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 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 (N2)
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

M163813
A1A_14Q237

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt