

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANORO 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 25 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

ANORO 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

Erwachsene

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation mit ANORO ELLIPTA 55/22 Mikrogramm einmal täglich.

ANORO ELLIPTA sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten. Die Höchstdosis beträgt eine Inhalation mit ANORO ELLIPTA 55/22 Mikrogramm einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von ANORO ELLIPTA wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist hier daher mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

ANORO ELLIPTA ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

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

Umeclidinium/Vilanterol sollte bei Patienten mit Asthma nicht angewendet werden, da es bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde.

Paradoxe Bronchospasmus

Die Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol kann einen unter Umständen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol 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 Bronchodilatoren 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. 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

Beta₂-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

Beta₂-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 beta₂-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

Betablocker

Arzneimittel, die Betablocker enthalten, können die Wirkung von beta₂-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-Isoenzym 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-Isoenzym 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 Arzneimittelwechselwirkung 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 β_2 -adrenergen Agonisten oder Arzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da dies die bekannten Nebenwirkungen inhalativer muscarinergischer Antagonisten oder β_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 β_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 Bronchodilatoren 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 β_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 von Umeclidinium/Vilanterol war Nasopharyngitis (9 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von ANORO 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 folgenden 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	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
Herzkrankungen	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 Paradoxe Bronchospasmus	Häufig Häufig Gelegentlich Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Trockener Mund	Häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt Dysurie Blasenhalsobstruktion	Selten Selten Selten

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 beta₂-adrenerger Agonisten beobachtet werden (z. B. Arrhythmien, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen, Übelkeit, Hyperglykämie).

und Hypokaliämie).

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 beta₂-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 muscarinergeren 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 beta₂-Adrenorezeptor-Agonist (beta₂-adrenerger Agonist). Die pharmakologischen Wirkungen von beta₂-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 expiratorische Einsekundenkapazität [FEV₁]) 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 FEV₁ innerhalb der ersten 6 Stunden nach Anwendung betragen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo 224 ml ($p < 0,001^*$). Es fand sich kein Hinweis auf eine Tachyphylaxie der Wirkung von ANORO 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,

* 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.

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 ANORO ELLIPTA zu Verbesserungen der Lungenfunktion (definiert als Änderung des FEV₁-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert). In einer 6-monatigen Phase-III-Studie führte ANORO ELLIPTA zu statistisch signifikanten Verbesserungen des FEV₁-Talwerts (primärer Endpunkt) in Woche 24 im Vergleich zu Placebo und den Behandlungsarmen mit jeder Monotherapie. Daneben führte ANORO ELLIPTA in zwei der drei 6-monatigen Verum-kontrollierten Studien zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen des FEV₁-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.

Symptombezogene Ergebnisse

Kurzatmigkeit:

ANORO 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 ANORO ELLIPTA größer (58 %) als mit Placebo (41 %) und jeder der Monotherapien (53 % für Umeclidinium und 51 % für Vilanterol).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Mit ANORO 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 ANORO 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 ANORO 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 ANORO ELLIPTA erhielten, eine klinisch bedeutsame Verbesserung 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 ANORO ELLIPTA und Tiotropium zumindest den MCID, und zwar 49 % und 54 % für ANORO ELLIPTA 55/22 Mikrogramm und 52 % und 55 % für Tiotropium.

Gebrauch von Notfallmedikation

ANORO ELLIPTA reduzierte den Gebrauch von Notfallmedikation mit Salbutamol über die Wochen 1 – 24 im Vergleich zu Placebo und Umeclidinium (siehe Tabelle 1) 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 ANORO ELLIPTA den Gebrauch von Notfallmedikation mit Salbutamol im Vergleich zu Tiotropium. Dabei wurden statistisch signifikante Reduktionen in zwei dieser Studien beobachtet (siehe Tabelle 1). Mit ANORO 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 %).

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

Behandlungsvergleiche mit ANORO ELLIPTA 55/22 µg	Behandlungsunterschied ¹ (95-%-Konfidenzintervalle, p-Wert)			
	FEV ₁ -Talwert (ml)	TDI Gesamtscore	SGRQ Gesamtscore	Gebrauch von Notfallmedikation ³
ANORO 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*
ANORO 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*
ANORO 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
ANORO 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
ANORO 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
ANORO 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

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 ANORO ELLIPTA Dosierung und lieferten zusätzliche ergänzende Evidenz für die Wirksamkeit von ANORO ELLIPTA.

* 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.

COPD-Exazerbationen

In einer 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit symptomatischer COPD, reduzierte ANORO 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

ANORO 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 ANORO 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 ANORO ELLIPTA 55/22 Mikrogramm und Placebo 21,9 Sekunden (p = 0,234) in Woche 12.

In der ersten Studie ergaben sich mit ANORO 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 ANORO ELLIPTA 55/22 Mikrogramm im Vergleich zu Placebo in Woche 12 Verbesserungen bezüglich der

* 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.

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 ANORO 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. *In vitro* betrug die Plasmaproteinbindung in Humanplasma im Durchschnitt 94 %.

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

* 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.

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 beta₁- und beta₂-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.

Merkmale bei spezifischen Gruppen aus gesunden Probanden oder Patienten

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. beta₂-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 Triphenylelessigsäure nicht genotoxisch; dies zeigt, dass Vilanterol (als Trifenat) für den Menschen keine genotoxische Gefahr darstellt. Wie andere beta₂-adrenerge Agonisten verursachte Vilanteroltrifenat 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 beta₂-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.

Mehrfachpackung mit 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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/898/001

EU/1/14/898/002

EU/1/14/898/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Mai 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15 Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2,
23 Rue Lavoisier,
27000 Evreux,
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahme ab:

Beschreibung	Fällig am
Einreichung des finalen Studienberichts über eine Beobachtungsstudie (Kohorte) zur Untersuchung der Unbedenklichkeit nach der Genehmigung (PAS), um die Inzidenz und Sicherheit in Bezug auf ausgewählte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse unter der Anwendung von Anoro Ellipta im Vergleich zu Tiotropium bei COPD-Patienten gemäß eines mit dem PRAC abgestimmten Protokolls zu quantifizieren (Studie 201038).	Bis zum 3. Quartal 2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (EINZELPACKUNGEN)

55 Mikrogramm/22 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANORO ELLIPTA 55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Umeclidinium/Vilanterol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 55 Mikrogramm Umeclidinium (entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

1 Inhalator mit 7 Dosen

1 Inhalator mit 30 Dosen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal täglich

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Haltbarkeit nach Öffnen: 6 Wochen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Logo

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/898/001 1 Inhalator mit 7 Dosen

EU/1/14/898/002 1 Inhalator mit 30 Dosen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

anoro ellipta

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BÜNDELETIKETT (MEHRFACHPACKUNG MIT BLUE BOX)

55 Mikrogramm/22 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANORO ELLIPTA 55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Umeclidinium/Vilanterol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 55 Mikrogramm Umeclidinium (entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
Mehrfachpackung: 90 (3 Inhalatoren mit je 30) Dosen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal täglich

Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Haltbarkeit nach Öffnen: 6 Wochen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

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

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Logo

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/898/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

anoro ellipta

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRVERPACKUNG (OHNE BLUE BOX - NUR MEHRFACHPACKUNG)

55 Mikrogramm/22 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANORO ELLIPTA 55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Umeclidinium/Vilanterol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 55 Mikrogramm Umeclidinium (entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
1 Inhalator mit 30 Dosen
Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal täglich

Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Haltbarkeit nach Öffnen: 6 Wochen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Logo

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/898/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

anoro ellipta

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

LAMINIERTE DECKFOLIE DER SCHALE

55 Mikrogramm/22 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANORO ELLIPTA 55/22 µg Pulver zur Inhalation
Umeclidinium/Vilanterol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Logo

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Erst öffnen, wenn Sie für die Inhalation bereit sind.

Haltbarkeit nach Öffnen: 6 Wochen.

7 Dosen

30 Dosen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

KENNZEICHNUNG DES INHALATORS

55 Mikrogramm/22 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ANORO ELLIPTA 55/22 µg Pulver zur Inhalation
Umeclidinium/Vilanterol
Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP
Haltbarkeit nach Öffnen: 6 Wochen.
Zu verwerfen am:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

7 Dosen
30 Dosen

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ANORO ELLIPTA 55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Umeclidinium/Vilanterol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ANORO ELLIPTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ANORO ELLIPTA beachten?
3. Wie ist ANORO ELLIPTA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ANORO ELLIPTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
Schritt-für-Schritt-Anleitung

1. Was ist ANORO ELLIPTA und wofür wird es angewendet?

Was ANORO ELLIPTA ist

ANORO ELLIPTA enthält zwei Wirkstoffe, Umeclidiniumbromid und Vilanterol. Diese gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Bronchodilatoren bezeichnet werden.

Wofür ANORO ELLIPTA angewendet wird

ANORO ELLIPTA wird zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bei Erwachsenen angewendet. COPD ist eine langandauernde Erkrankung, die durch Atembeschwerden charakterisiert ist, die sich langsam verschlechtern.

Bei COPD spannen sich die Muskeln im Bereich der Atemwege an. Dieses Arzneimittel blockiert die Anspannung dieser Muskeln in der Lunge, so dass die Luft leichter in die Lunge hinein- und wieder hinausströmen kann. Bei regelmäßiger Anwendung kann es helfen, Ihre Atembeschwerden zu kontrollieren und die Auswirkungen der COPD auf Ihren Alltag zu verringern.

ANORO ELLIPTA darf nicht angewendet werden, um einen plötzlichen Anfall von Atemnot oder pfeifenden Atemgeräuschen zu lindern.

Wenn Sie einen solchen Anfall bekommen, müssen Sie eine schnell wirksame Akutmedikation (wie z. B. Salbutamol) inhalieren. Falls Sie keine schnell wirksame Akutmedikation haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ANORO ELLIPTA beachten?

ANORO ELLIPTA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Umeclidinium, Vilanterol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie vermuten, dass dies auf Sie zutrifft, **dürfen** Sie dieses Arzneimittel **nicht** ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt **anwenden**.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden:

- wenn Sie **Asthma** haben (wenden Sie ANORO ELLIPTA nicht zur Behandlung von Asthma an)
- wenn Sie **Herzprobleme** oder **Bluthochdruck** haben
- wenn Sie eine Augenerkrankung haben, die sich **Engwinkelglaukom** nennt
- wenn Sie eine **vergrößerte Prostata, Beschwerden beim Harnlassen** oder eine **Verengung der ableitenden Harnwege** haben
- wenn Sie unter **Epilepsie** leiden
- wenn Sie **Erkrankungen der Schilddrüse** haben
- wenn Sie **Diabetes** haben
- wenn Sie **schwere Lebererkrankungen** haben

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie vermuten, dass einer der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen könnte.

Akute Atembeschwerden

Wenn bei Ihnen direkt nach der Anwendung des ANORO ELLIPTA Inhalators ein Engegefühl in der Brust, Husten, pfeifende Atemgeräusche oder Atemnot auftreten:

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und begeben Sie sich sofort in ärztliche Betreuung, da Sie sich in einem ernsthaften Zustand befinden können, der als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird.

Augenerkrankungen während der Behandlung mit ANORO ELLIPTA

Wenn bei Ihnen Augenschmerzen oder -beschwerden, vorübergehend verschwommenes Sehen, Lichtreflexe oder Farbsehen in Verbindung mit geröteten Augen während der Behandlung mit ANORO ELLIPTA auftreten:

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und begeben Sie sich sofort in ärztliche Betreuung, da dies Anzeichen für das akute Auftreten eines Engwinkelglaukoms sein könnten.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei **Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren** an.

Anwendung von ANORO ELLIPTA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Ihre Arzneimittel enthalten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Einige Arzneimittel können die Wirkung von diesem Arzneimittel beeinflussen oder die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, erhöhen. Dazu gehören:

- Arzneimittel, die als Betablocker bezeichnet werden (wie z. B. Propranolol), zur Behandlung von **Bluthochdruck** oder anderen **Herzerkrankungen**
- Ketoconazol oder Itraconazol, zur Behandlung von **Pilzinfektionen**
- Clarithromycin oder Telithromycin, zur Behandlung von **bakteriellen Infektionen**
- Ritonavir, zur Behandlung einer **HIV-Infektion**
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut senken, wie z. B. manche Diuretika (Entwässerungstabletten) oder einige Arzneimittel, die zur Behandlung von Asthma angewendet werden (wie etwa Methylxanthine oder Kortikosteroide)
- andere langwirksame Arzneimittel, die ähnlich wie dieses Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden angewendet werden, z. B. Tiotropium, Indacaterol. Wenden Sie ANORO ELLIPTA nicht an, wenn Sie diese Arzneimittel bereits anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **fragen Sie** vor der Anwendung dieses Arzneimittels **Ihren Arzt um Rat**. Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht anwenden, es sei denn Ihr Arzt rät es Ihnen ausdrücklich.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von ANORO ELLIPTA in die Muttermilch übergehen können. **Wenn Sie stillen, müssen Sie bei Ihrem Arzt nachfragen**, bevor Sie ANORO ELLIPTA anwenden. Wenn Sie stillen, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht anwenden, es sei denn Ihr Arzt rät es Ihnen ausdrücklich.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass ANORO ELLIPTA einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

ANORO ELLIPTA enthält Lactose

Bitte wenden Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist ANORO ELLIPTA anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Inhalation jeden Tag jeweils zur gleichen Tageszeit. Sie brauchen nur einmal täglich zu inhalieren, da die Wirkung dieses Arzneimittels 24 Stunden anhält.

Wenden Sie nicht mehr an, als Ihnen Ihr Arzt gesagt hat.

ANORO ELLIPTA ist regelmäßig anzuwenden

Es ist sehr wichtig, dass Sie ANORO ELLIPTA jeden Tag, entsprechend der Anweisung Ihres Arztes, anwenden. Dies trägt dazu bei, dass Sie tagsüber und nachts symptomfrei bleiben.

ANORO ELLIPTA darf **nicht** angewendet werden, um einen **plötzlichen Anfall von Atemnot oder pfeifenden Atemgeräuschen** zu lindern. Wenn Sie einen solchen Anfall bekommen, müssen Sie eine schnell wirksame Akutmedikation (wie z. B. Salbutamol) inhalieren.

Wie der Inhalator anzuwenden ist

Beachten Sie die vollständigen Informationen in der „Schritt-für-Schritt-Anleitung“ in dieser Packungsbeilage.

ANORO ELLIPTA ist zur Inhalation bestimmt. Zur Anwendung von ANORO ELLIPTA atmen Sie es mit Hilfe des ELLIPTA-Inhalators über Ihren Mund in Ihre Lunge ein.

Wenn sich Ihre Symptome nicht bessern

Wenn sich Ihre COPD-Symptome (Atemnot, pfeifende Atemgeräusche, Husten) nicht bessern oder sich verschlechtern oder wenn Sie Ihre schnell wirksame Akutmedikation öfter als sonst inhalieren:

Informieren Sie sobald wie möglich Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von ANORO ELLIPTA angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge dieses Arzneimittels angewendet haben, **fragen Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, da Sie möglicherweise ärztliche Hilfe benötigen. Wenn möglich, zeigen Sie ihnen den Inhalator, die Verpackung oder diese Packungsbeilage. Möglicherweise bemerken Sie, dass Ihr Herz schneller als sonst schlägt, dass Sie sich zittrig fühlen, Sie Sehstörungen, einen trockenen Mund oder Kopfschmerzen haben.

Wenn Sie die Anwendung von ANORO ELLIPTA vergessen haben

Inhalieren Sie nicht eine weitere Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Inhalieren Sie Ihre nächste Dosis einfach zur üblichen Zeit.

Wenn Sie pfeifende Atemgeräusche oder Atemnot bekommen, inhalieren Sie Ihre schnell wirksame Akutmedikation (wie z. B. Salbutamol) und wenden Sie sich dann an einen Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von ANORO ELLIPTA abbrechen

Wenden Sie dieses Arzneimittel so lange an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Es ist nur wirksam, solange Sie es anwenden. Brechen Sie die Anwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes ab, selbst wenn Sie sich besser fühlen, da sich Ihre Symptome verschlechtern könnten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn Sie nach der Anwendung von ANORO ELLIPTA eine der folgenden Beschwerden haben, **brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und wenden sich sofort an Ihren Arzt.**

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag (*Nesselausschlag*) oder Rötung

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Schwellung, manchmal des Gesichts oder Mundes (*Angioödem*)
- sehr starke pfeifende Atemgeräusche, Husten oder Schwierigkeiten bei der Atmung
- plötzliches Gefühl von Schwäche oder Benommenheit (das zu einem Kollaps oder

Bewusstseinsverlust führen kann)

Akute Atembeschwerden

Akute Atembeschwerden treten nach der Anwendung von ANORO ELLIPTA selten auf. Wenn bei Ihnen direkt nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein Engegefühl in der Brust, Husten, pfeifende Atemgeräusche oder Atemnot auftreten:

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und begeben Sie sich sofort in ärztliche Betreuung, da Sie sich in einem ernsthaften Zustand befinden können, der als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird.

Weitere Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen (dies könnten Anzeichen für eine Harnwegsinfektion sein)
- Kombination aus Halsschmerzen und laufender Nase
- Halsschmerzen
- Druckgefühl oder Schmerz im Wangenbereich und der Stirn (dies könnten Anzeichen für eine Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis) sein)
- Kopfschmerzen
- Husten
- Schmerzen und Reizung in Mundhöhle und Rachen
- Verstopfung
- Mundtrockenheit
- Infektion der oberen Atemwege.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- unregelmäßiger Herzschlag
- beschleunigter Herzschlag
- Herzklopfen (*Palpitationen*)
- Hautausschlag
- Muskelspasmen
- Zittern
- Geschmacksstörung
- Heiserkeit.

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- verschwommenes Sehen
- Anstieg des gemessenen Augendrucks
- Abnahme des Sehvermögens oder Schmerzen in Ihren Augen (mögliche Anzeichen für ein Glaukom)
- Schwierigkeiten und Schmerzen beim Wasserlassen - dies könnten Anzeichen für eine Behinderung des Harnabflusses aus der Blase (Blasenobstruktion) oder eines Harnverhaltes sein.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwindel.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ANORO ELLIPTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Schale und dem Inhalator nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bewahren Sie den Inhalator in der versiegelten Schale auf, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen und entnehmen Sie den Inhalator erst unmittelbar vor der ersten Anwendung. Sobald die Schale geöffnet wurde, kann der Inhalator ab dem Datum des Öffnens der Schale für bis zu 6 Wochen verwendet werden. Notieren Sie sich bitte das Datum, ab dem der Inhalator zu entsorgen ist, auf dem dafür vorgesehenen Platz auf dem Etikett. Das Datum sollte ergänzt werden, sobald der Inhalator aus der Schale genommen wird.

Nicht über 30 °C lagern.

Wenn der Inhalator im Kühlschrank aufbewahrt wird, soll er vor der Anwendung über mindestens eine Stunde wieder auf Raumtemperatur gebracht werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ANORO ELLIPTA enthält

Die Wirkstoffe sind: Umeclidiniumbromid und Vilanterol.

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 55 Mikrogramm Umeclidinium (entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „ANORO ELLIPTA enthält Lactose“) und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Wie ANORO ELLIPTA aussieht und Inhalt der Packung

ANORO ELLIPTA ist ein einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Der Ellipta-Inhalator besteht aus einem hellgrauen Plastikgehäuse, einer roten Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk. Er ist in einer Schale aus Folienlaminat mit einer abziehbaren Deckfolie verpackt. Die Schale enthält einen Beutel mit Trockenmittel, um die Feuchtigkeit in der Packung zu verringern.

Die Wirkstoffe sind als weißes Pulver im Inneren des Inhalators in einzelnen Blisterstreifen vorhanden. Jeder Inhalator enthält entweder 7 oder 30 Dosen. Mehrfachpackungen, die 90 (3 Inhalatoren mit je 30) Dosen enthalten, sind ebenfalls erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Hersteller:

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2,
23 Rue Lavoisier,
27000 Evreux,
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини
България” ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

Menarini Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 83161 11-13

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

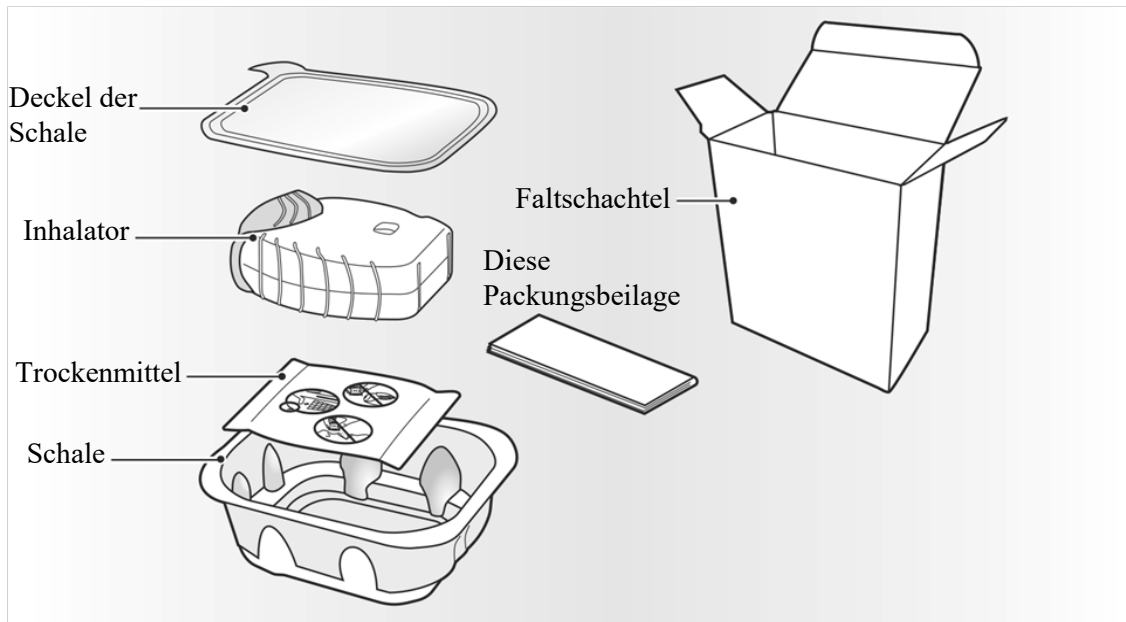
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Schritt-für-Schritt-Anleitung

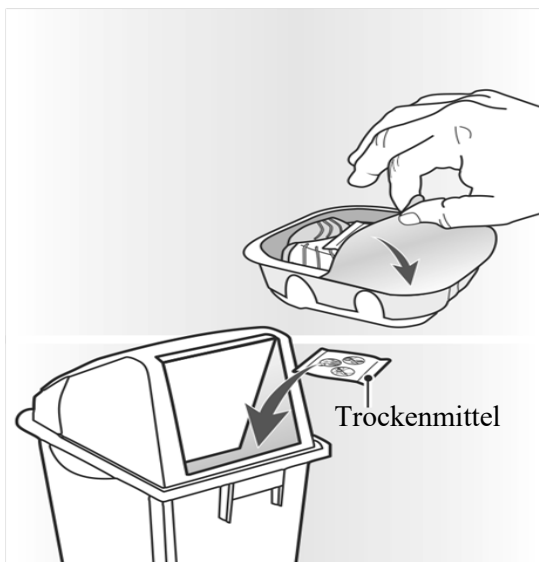
Was ist der Inhalator?

Wenn Sie ANORO ELLIPTA das erste Mal anwenden, müssen Sie nicht überprüfen, ob der Inhalator richtig funktioniert; er enthält vorab abgemessene Dosen und ist direkt einsatzbereit.

Die Faltschachtel Ihres ANORO ELLIPTA Inhalators enthält



Der Inhalator ist in einer Schale verpackt. **Öffnen Sie die Schale erst, wenn Sie bereit sind, mit der Anwendung Ihres neuen Inhalators zu beginnen.** Wenn Sie bereit sind, Ihren Inhalator anzuwenden, ziehen Sie den Deckel der Schale ab. Die Schale enthält einen Beutel mit **Trockenmittel**, um die Feuchtigkeit zu verringern. Werfen Sie diesen Beutel mit dem Trockenmittel weg - Sie dürfen es **nicht** öffnen, essen oder inhalieren.



Wenn Sie den Inhalator aus seiner Schale nehmen, befindet er sich in geschlossenem Zustand. **Öffnen Sie den Inhalator erst, wenn Sie bereit sind, eine Dosis des Arzneimittels zu inhalieren.** Sobald Sie die Schale geöffnet haben, notieren Sie sich bitte das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, auf dem dafür vorgesehenen Platz auf dem Etikett des Inhalators. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist 6 Wochen nach dem Datum des Öffnens der Schale. Ab diesem Datum soll der Inhalator nicht mehr verwendet werden. Die Schale kann nach dem ersten Öffnen weggeworfen werden.

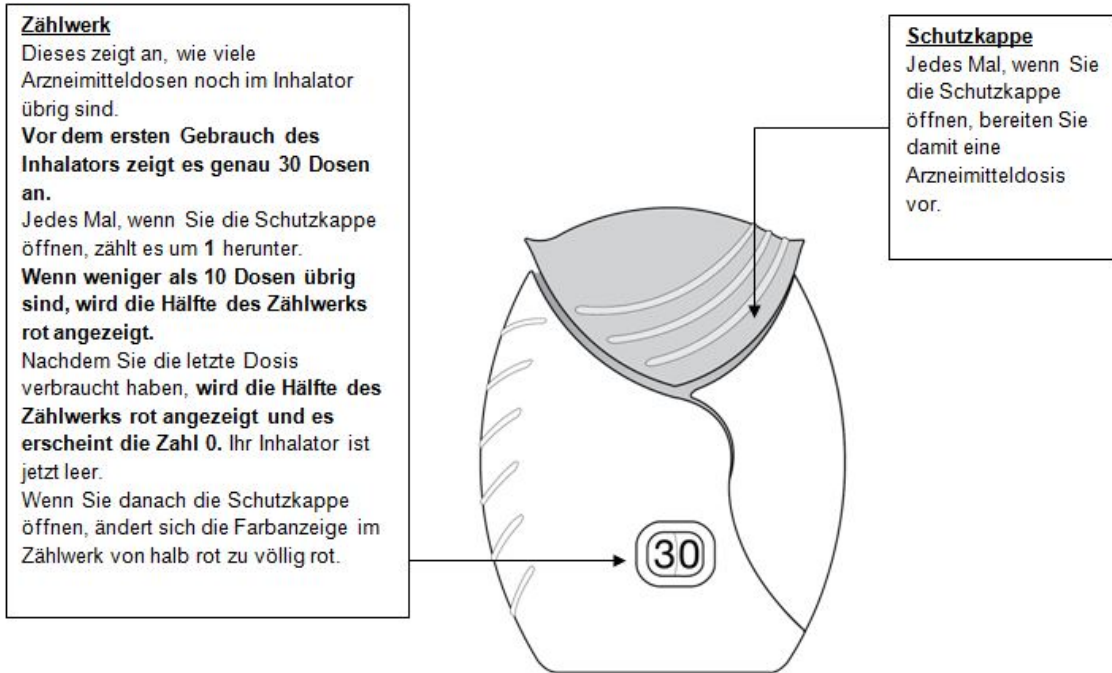
Die folgende Anleitung zur Anwendung des Inhalators gilt sowohl für den Inhalator mit 30 Dosen (Bedarf für 30 Tage) als auch für den Inhalator mit 7 Dosen (Bedarf für 7 Tage).

1) Lesen Sie dies, bevor Sie beginnen

Wenn Sie die Schutzkappe öffnen und schließen, ohne das Arzneimittel zu inhalieren, werden Sie diese Dosis verlieren.

Die verlorene Dosis verbleibt sicher im Inhalator, steht aber nicht mehr zur Inhalation zur Verfügung.

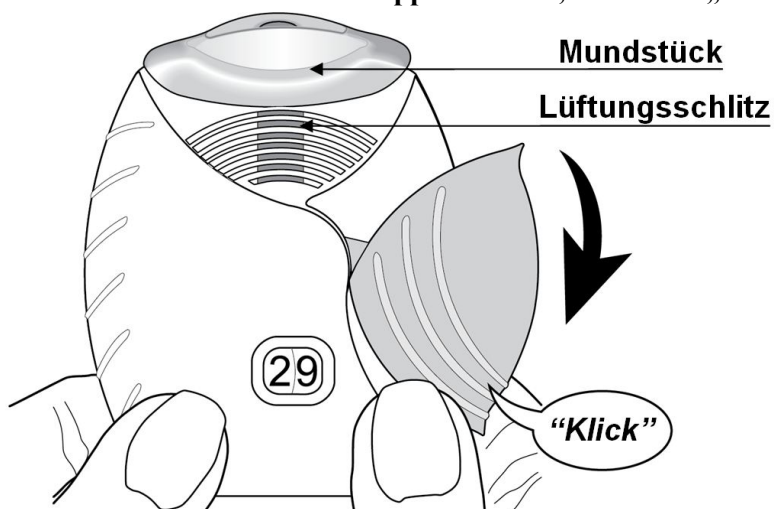
Es ist somit nicht möglich, bei einer Inhalation versehentlich zu viel Arzneimittel oder die doppelte Dosis zu inhalieren.



2) Vorbereitung einer Dosis

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

- **Schieben Sie die Schutzkappe herunter, bis Sie ein „Klicken“ hören.**



Ihr Arzneimittel ist jetzt zum Inhalieren bereit.

Zur Bestätigung zählt das Zählwerk um **1** herunter.

- **Wenn das Zählwerk nicht herunter zählt, Sie das „Klicken“ aber hören, gibt der Inhalator kein Arzneimittel ab.**
Bringen Sie ihn in Ihre Apotheke zurück und fragen Sie dort um Rat.

3) Inhalation Ihres Arzneimittels

- **Halten Sie den Inhalator zuerst von Ihrem Mund entfernt und atmen Sie so weit wie möglich aus.**
Atmen Sie dabei **nicht** in den Inhalator hinein.
- **Setzen Sie das Mundstück zwischen Ihre Lippen und umschließen Sie es fest mit Ihren Lippen.**
Blockieren Sie **nicht** den Lüftungsschlitz mit Ihren Fingern.



Umschließen Sie zum Inhalieren das rundlich geformte Mundstück mit Ihren Lippen.

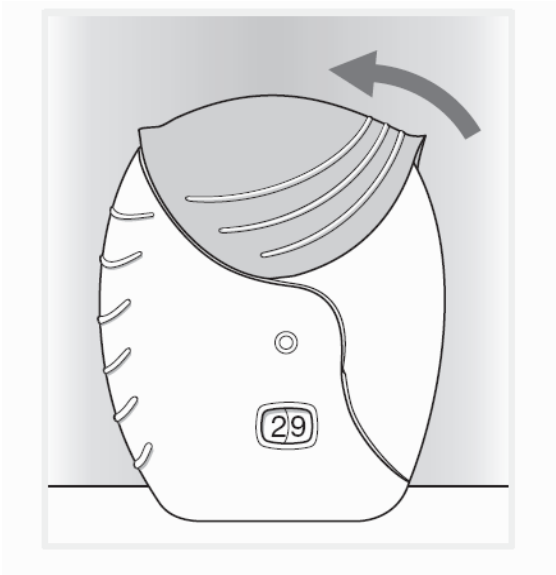
Blockieren Sie nicht den Lüftungsschlitz mit Ihren Fingern.

- Atmen Sie in einem langen, gleichmäßigen und tiefen Atemzug ein. Halten Sie den Atem so lange wie möglich an (mindestens 3-4 Sekunden).
- Nehmen Sie den Inhalator von Ihrem Mund.
- Atmen Sie langsam und ruhig aus.

Es könnte sein, dass Sie das Arzneimittel weder schmecken noch fühlen, auch wenn Sie den Inhalator richtig anwenden.

Wenn Sie das Mundstück reinigen möchten, verwenden Sie dazu ein **trockenes Tuch**, bevor Sie die Schutzkappe schließen.

4) Schließen des Inhalators



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

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Umeclidiniumbromid / Vilanterol zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

1) Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für Muskelspasmus aus Spontanmeldungen im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, die in einigen Fällen eine positive De-Challenge und Re-Challenge einschließen, und in Anbetracht des bekannten Zusammenhangs zwischen Muskelspasmus/-krämpfen und anderen LABAs hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Umeclidiniumbromid / Vilanterol und Muskelspasmus zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Umeclidiniumbromid / Vilanterol enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

Eine Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um die Nebenwirkung Muskelspasmus unter der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ mit der Häufigkeit gelegentlich zu ergänzen, wird als erforderlich erachtet. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

2) Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für Augenschmerzen aus Spontanmeldungen im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, die in einigen Fällen eine für Arzneimittelwirkungen plausible Zeit bis zum Auftreten (Time to onset, TTO) und eine positive De-Challenge und Re-Challenge einschließen, und in Anbetracht des bekannten Zusammenhangs zwischen okulären Wirkungen und anderen LAMAs hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Umeclidiniumbromid / Vilanterol und Augenschmerzen zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Umeclidiniumbromid / Vilanterol enthalten, entsprechend geändert werden sollen. Eine Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um die Nebenwirkung Augenschmerzen unter der SOC „Augenerkrankungen“ mit der Häufigkeit selten zu ergänzen, wird als erforderlich erachtet. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Umeclidiniumbromid / Vilanterol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Umeclidiniumbromid / Vilanterol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.