



▼ 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

Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 322 µg Acclidinium (als 375 µg Acclidiniumbromid). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 µg Acclidinium (als 400 µg Acclidiniumbromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede abgegebene Dosis enthält ca. 12 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation.

Weißes oder fast weißes Pulver in einem weißen Inhalator mit integrierter Dosisanzeige und einer grünen Dosiertaste.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bretaris Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 Mikrogramm Acclidinium zweimal täglich.

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, soll die folgende Dosis sobald wie möglich angewendet werden. Wenn allerdings der Zeitpunkt für die Anwendung der nächsten Dosis bereits kurz bevorsteht, sollte die vergangene Dosis ausgelassen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Bretaris Genuair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in der Indikation COPD.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Patienten sollten in die korrekte Anwendung des Produkts eingewiesen werden, da der Genuair-Inhalator möglicherweise anders funktioniert als die von den Patienten zuvor angewendeten Inhalatoren. Es ist wichtig, die Patienten anzuweisen, die Bedienungsanleitung in der Packungsbeilage zu lesen, welche jedem Inhalator beiliegt.

Bedienungsanleitung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paradoxe Bronchospasmus:

Die Anwendung von Bretaris Genuair kann paradoxe Bronchospasmen verursachen. Wenn dies geschieht, sollte die Behandlung mit Bretaris Genuair sofort abgebrochen und andere Behandlungen erwogen werden.

Verschlechterung der Krankheit:

Acclidiniumbromid ist ein Bronchodilatator zur Dauertherapie und sollte nicht zur Linderung bei akuten Bronchospasmus-Anfällen, d. h. als Notfalltherapie angewendet werden. Falls es während der Behandlung mit Acclidiniumbromid zu einer Änderung im Schweregrad der COPD kommt und der Patient eine zusätzliche Notfallmedikation für notwendig erachtet, muss eine Neubeurteilung des Patienten und seines Behandlungsschemas erfolgen.

Kardiovaskuläre Effekte:

Bretaris Genuair sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die während der vorangegangenen 6 Monate einen Myokardinfarkt hatten, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate oder einer Krankenhausaufweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund einer Herzinsuffizienz der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA III und NYHA IV). Die Erfahrung aus klinischen Studien mit Patienten, die kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen, ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Der anticholinerge Wirkmechanismus kann Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben.

Anticholinerge Aktivität:

Mundtrockenheit, wie sie im Zusammenhang mit einer anticholinergen Therapie beobachtet wurde, kann langfristig mit Zahnkaries assoziiert sein.

In Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung sollte Acclidiniumbromid bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Blasenhalobstruktion oder mit einem Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactasemangel oder

Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Acclidiniumbromid mit anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Obwohl es keine formalen *In-vivo*-Studien über Arzneimittelwechselwirkungen gibt, wurde inhaliertes Acclidiniumbromid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen COPD einschließlich sympathomimetischen Bronchodilatoren, Methylxanthenen sowie oralen und inhalierten Steroiden eingesetzt, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen klinisch nachgewiesen werden konnten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Acclidiniumbromid bzw. die Metaboliten von Acclidiniumbromid bei Dosierung im therapeutischen Bereich Wechselwirkungen mit Wirkstoffen hervorrufen, die Substrate von P-Glycoprotein (P-GP) sind oder die durch Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP450-Enzyme) oder Esterasen metabolisiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Acclidiniumbromid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine fetale Toxizität nur bei viel höheren Acclidiniumbromid-Dosen gezeigt, als die, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3). Acclidiniumbromid sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Acclidiniumbromid/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Tierexperimentelle Studien haben die Ausscheidung von geringen Mengen Acclidiniumbromid/Metaboliten in die Muttermilch gezeigt. 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 auf die Behandlung mit Bretaris Genuair verzichtet werden soll/die Behandlung mit Bretaris Genuair zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Studien mit Ratten haben eine leichte Reduzierung der Fertilität nur bei viel höheren Acclidiniumbromid-Dosen gezeigt, als jene, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3). Es gilt als unwahrscheinlich, dass Acclidiniumbromid bei Anwendung in der empfohlenen Dosis die Fertilität bei Menschen beeinflusst.



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

Acclidiniumbromid kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Das Auftreten von Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Verschwommensehen nach der Anwendung von Acclidiniumbromid (siehe Abschnitt 4.8) kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit Bretaris Genuair waren Kopfschmerzen (6,6%) und Nasopharyngitis (5,5%).

Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Die den unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen zugeordneten Häufigkeitsangaben ergeben sich aus den Rohinzidenzraten für Nebenwirkungen (d. h. Ereignisse, die Bretaris Genuair zugeschrieben werden), die in gepoolten Analysen mit Bretaris Genuair 322 µg (636 Patienten) von einer 6-monatigen und zwei 3-monatigen randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Studien beobachtet wurden. Im Rahmen einer placebokontrollierten Studie, in der 1.791 Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD bis zu 36 Monate lang mit Bretaris Genuair behandelt wurden, konnten keine weiteren Nebenwirkungen identifiziert werden.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen Acclidiniumbromid können zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen.

Es wurden jedoch inhalierte Einzeldosen von bis zu 6.000 µg Acclidiniumbromid an gesunde Probanden verabreicht, ohne dass anticholinerge Nebenwirkungen auftraten. Ebenso wenig wurden klinisch relevante Nebenwirkungen an gesunden Probanden beobachtet, denen 7 Tage lang zweimal täg-

| Systemorganklasse | Bevorzugte Bezeichnung | Häufigkeit |
|--|--------------------------|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Sinusitis | Häufig |
| | Nasopharyngitis | Häufig |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit | Selten |
| | Angioödem | Nicht bekannt |
| | Anaphylaktische Reaktion | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Häufig |
| | Schwindelgefühl | Gelegentlich |
| Augenerkrankungen | Verschwommene Sicht | Gelegentlich |
| Herzkrankungen | Tachykardie | Gelegentlich |
| | Palpitationen | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten | Häufig |
| | Dysphonie | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Durchfall | Häufig |
| | Übelkeit | Häufig |
| | Trockener Mund | Gelegentlich |
| | Stomatitis | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Ausschlag | Gelegentlich |
| | Pruritus | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Harnverhalt | Gelegentlich |

lich eine Dosis von bis zu 800 µg Acclidiniumbromid verabreicht wurde.

Eine akute Vergiftung durch unbeabsichtigtes Verschlucken des Arzneimittels ist unwahrscheinlich aufgrund seiner niedrigen oralen Bioverfügbarkeit und den durch Atemzug ausgelösten Dosiermechanismus des Genuair-Inhalators.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Anticholinergika; ATC-Code: R03BB05.

Wirkmechanismus

Acclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (auch bekannt als Anticholinergikum) mit einer längeren Bindungsdauer an die M₃-Rezeptoren als die M₂-Rezeptoren. M₃-Rezeptoren regeln die Kontraktion der glatten Muskulatur der Luftwege. Inhaliertes Acclidiniumbromid wirkt lokal in den Lungen, wo es an die M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur antagonistisch bindet und eine Bronchodilatation bewirkt. Nicht-klinische *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Acclidiniumbromid haben eine schnelle, dosisabhängige und langandauernde Hemmung der Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion gezeigt. Die Rate an systemischen anticholinergen Nebenwirkungen ist gering, da Acclidiniumbromid schnell im Plasma abgebaut wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeitsstudien haben gezeigt, dass Bretaris Genuair klinisch bedeutende Verbesserungen der Lungenfunktion bewirkt (gemessen am forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde [FEV₁]). Die Veränderung des FEV₁ wurde über die Dauer von 12 Stunden mit morgendlicher und abendlicher Anwendung beobachtet. Die Verbesserungen zeigten sich bereits 30 Minuten nach Anwendung der ersten Dosis (Erhöhungen gegenüber der Baseline von 124–133 ml). Innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach der Dosisanwendung wur-

de die höchste Bronchodilatation mit mittleren Spitzenwerten bei den Verbesserungen des FEV₁ gegenüber der Baseline von 227–268 ml im *Steady-State*-Stadium erreicht.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer sorgfältigen QT-Studie wurden bei Anwendung von Acclidiniumbromid (200 µg oder 800 µg) einmal täglich für die Dauer von 3 Tagen an gesunden Probanden keine Wirkungen auf das QT-Intervall (korrigiert entweder nach der Fridericia- oder der Bazett-Formel bzw. individuell korrigiert) beobachtet.

Ebenso wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen auf den Herzrhythmus bei einem 24-stündigen Langzeit-EKG nach einer 3-monatigen Behandlung von 336 Patienten (von denen 164 Bretaris Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Bretaris Genuair der Phase III umfasste 269 Patienten, die in einer 6-monatigen randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Bretaris Genuair 322 µg zweimal täglich behandelt wurden, und 190 Patienten, die in einer 3-monatigen randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Bretaris Genuair 322 µg zweimal täglich behandelt wurden. Die Wirksamkeit wurde anhand von Messungen der Lungenfunktion und klinischer Symptomatik, wie etwa Atemnot, krankheitsspezifischer Gesundheitszustand, Verwendung von Notfallmedikation und Vorkommen von Exazerbationen, bewertet. In den Langzeitsicherheitsstudien wurde Bretaris Genuair mit bronchodilatatorischer Wirksamkeit assoziiert, wenn es über einen Zeitraum von einem Jahr hinweg verabreicht wurde.

Bronchodilatation

In der 6-monatigen Studie verspürten die Patienten, die Bretaris Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten, eine klinisch bedeutende Verbesserung ihrer Lungenfunktion (gemessen anhand des FEV₁). Maximale bronchodilatatorische Wirkungen waren von Tag 1 an nachweisbar und konnten über die 6-monatige Behandlungsdauer hinweg auf-



rechterhalten werden. Nach der 6-monatigen Behandlungsdauer betrug die mittlere Verbesserung des FEV₁ morgens vor der Dosisverabreichung (trough FEV₁) im Vergleich zum Placebo 128 ml (95 %-KI = 85 – 170; p < 0,0001).

In der 3-monatigen Studie mit Bretaris Genuair wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.

Krankheitsspezifischer Gesundheitszustand und symptomatische Verbesserungen

Bretaris Genuair erbrachte klinisch bedeutende Verbesserungen bei Atemnot (beurteilt nach dem Transition Dyspnoea Index [TDI]) und dem krankheitsspezifischen Gesundheitszustand (beurteilt mittels des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Die nebenstehende Tabelle zeigt die Symptomlinderung, die nach einer 6-monatigen Behandlung mit Bretaris Genuair erzielt wurde.

Patienten, die mit Bretaris Genuair behandelt wurden, benötigten weniger Notfallmedikation als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (eine Reduzierung von 0,95 Einzeldosen pro Tag nach 6 Monaten [p = 0,005]). Bretaris Genuair verbesserte auch die täglichen Symptome von COPD (Atemnot, Husten und Auswurf) sowie die nächtlichen und frühmorgendlichen Symptome.

Gepoolte Wirksamkeitsanalysen der 6- und 3-monatigen placebokontrollierten Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduzierung der Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen (die eine Behandlung mit Antibiotika oder Kortikosteroiden oder eine Krankenhauseinweisung erforderten) mit Acclidinium 322 µg zweimal täglich gegenüber Placebo (Rate pro Patient pro Jahr: 0,31 vs. 0,44; p = 0,0149).

Langzeitstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren

Der Einfluss von Acclidiniumbromid auf das Auftreten von schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen (*major adverse cardiovascular events*, MACE) wurde im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Parallelgruppen bei 3.630 erwachsenen Patienten im Alter zwischen 40 und 91 Jahren mit moderater bis sehr schwerer COPD untersucht, die bis zu 36 Monate behandelt wurden. 58,7 % waren männlich und 90,7 % kaukasisch mit einem mittleren postbronchodilatatorischen FEV₁ von 47,9 % des vorhergesagten Wertes und einem mittleren CAT (*COPD assessment test*) von 20,7. Alle Patienten wiesen kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte und/oder signifikante kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. 59,8 % der Patienten hatten mindestens eine COPD-Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss. Ungefähr 48 % der eingeschlossenen Patienten hatten mindestens 1 dokumentiertes, vorausgegangenes kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte; zerebrovaskuläre Erkrankung (13,1 %), koronare Herzkrankheit (35,4 %), periphere vaskuläre Er-

| Variable | Behandlung | | Verbesserung gegenüber Placebo | p-Wert |
|---|------------------|---------|---|----------|
| | Bretaris Genuair | Placebo | | |
| TDI | | | | |
| Prozentsatz der Patienten, die einen MCID ^a erreichten | 56,9 | 45,5 | 1,68-fache ^c Erhöhung der Wahrscheinlichkeit | 0,004 |
| Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline | 1,9 | 0,9 | 1,0 Einheit | < 0,001 |
| SGRQ | | | | |
| Prozentsatz der Patienten, die einen MCID ^b erreichten | 57,3 | 41,0 | 1,87-fache ^c Erhöhung der Wahrscheinlichkeit | < 0,001 |
| Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline | -7,4 | -2,8 | -4,6 Einheiten | < 0,0001 |

^a Kleinster klinisch wichtiger Unterschied (*Minimum Clinically Important Difference* – MCID): TDI-Änderung um mindestens 1 Einheit.

^b MCID: SGRQ-Änderung um mindestens – 4 Einheiten.

^c Wahrscheinlichkeitsrate, Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, einen dem Placebo vergleichbaren MCID zu erreichen.

krankung oder Claudicatio (13,6%) in der Vorgeschichte.

Die Studie hatte ein ereignisbezogenes Design und wurde beendet, sobald genügend MACE-Ereignisse für die primäre Sicherheitsanalyse beobachtet wurden. Die Patienten beendeten die Behandlung, sobald ein MACE-Ereignis auftrat, und wurden in die Nachbeobachtungsphase der Studie aufgenommen. 70,7 % der Patienten schlossen die Studie per Prüfartzurteilung ab. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der mit Bretaris Genuair behandelten und in der Placebogruppe 1,1 und 1 Jahr. Die mediane Studiendauer betrug für die mit Bretaris Genuair behandelte Gruppe und für die mit Placebo behandelte Gruppe ca. 1,4 und 1,3 Jahre.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE, definiert als ein jegliches der folgenden adjudizierten Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt (MI) oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall. Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein MACE auftrat, betrug 3,85 % in der Acclidinium- und 4,23 % in der Placebogruppe. Wurde Bretaris Genuair zusätzlich zur verordneten Basistherapie angewendet, führte dies nicht zu einem erhöhten MACE-Risiko bei COPD-Patienten im Vergleich zu Placebo (*hazard ratio* [HR] 0,89; 95 %-KI: 0,64; 1,23). Die obere Grenze des Konfidenzintervalls schloss eine vordefinierte Risikomarge von 1,8 aus.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde die Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr innerhalb des ersten Behandlungsjahres bewertet. Patienten, die mit Bretaris Genuair behandelt wurden, zeigten eine statistisch signifikante Reduktion von 22 % im Vergleich zu Placebo (*rate ratio* [RR] 0,78; 95 %-KI 0,68 bis 0,89; p < 0,001). Darüber hinaus führte die Behandlung mit Bretaris Genuair im Vergleich zu Placebo während des ersten Behandlungsjahres zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund von COPD-Exazerbationen um 35 % (RR 0,65; 95 %-KI 0,48 bis 0,89; p = 0,006). In der Bretaris-Genuair-Gruppe zeigte sich verglichen mit der Placebogruppe eine statistisch signifikante Verzögerung in Bezug auf die Zeit bis zur ersten moderaten oder

schweren Exazerbation während der Behandlung. Bei Patienten in der Acclidiniumbromid-Gruppe betrug die relative Reduktion des Risikos einer Exazerbation 18 % (HR 0,82; 95 %-KI [0,73; 0,92], p < 0,001).

Belastungstoleranz

In einer 3-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Crossover-Studie verbesserte Bretaris Genuair die Ausdauerzeit bei Belastung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 58 Sekunden (95 %-KI = 9 – 108; p = 0,021; Wert vor der Behandlung: 486 Sekunden). Bretaris Genuair verringerte statistisch signifikant die Lungenüberblähung in Ruhe (funktionelle Residualkapazität [FRC] = 0,197 l [95 %-KI = 0,321, 0,072; p = 0,002]; Residualvolumen [RV] = 0,238 l [95 %-KI = 0,396, 0,079; p = 0,004]) und verbesserte auch die inspiratorische Kapazität morgens vor der Dosisverabreichung (um 0,078 l; 95 %-KI = 0,01, 0,145; p = 0,025) und reduzierte die Dyspnoe bei Belastung (Borg-Skala) (um 0,63 Borg-Einheiten; 95 %-KI = 1,11, 0,14; p = 0,012).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Acclidiniumbromid wird aus der Lunge rasch resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Minuten nach der Inhalation bei gesunden Probanden und normalerweise innerhalb der ersten 15 Minuten bei COPD-Patienten. Der Anteil der inhalierten Dosis, der als unveränderter Acclidinium in den systemischen Blutkreislauf gelangt, liegt unter 5 % und ist sehr gering.

Die *Steady-State*-Plasmaspitzenkonzentrationen, die nach der Trockenpulverinhalation von 400 µg Acclidiniumbromid durch COPD-Patienten erreicht wurden, betragen ca. 224 pg/ml. Ein *Steady-State*-Plasmaspiegel wurde innerhalb von sieben Tagen mit zweimal täglicher Dosisanwendung erreicht.

Verteilung

Die gesamte Lungendeposition von durch den Genuair-Inhalator inhaliertem Acclidiniumbromid betrug durchschnittlich etwa 30 % der Einzeldosis.

Aufgrund der schnellen Hydrolyse entspricht die Plasmaproteinbindung von Acclidiniumbromid, die *in vitro* festgestellt wurde, mit großer Wahrscheinlichkeit der Proteinbindung der Metaboliten. Die Plasmaproteinbindung betrug 87 % für den Kohlenstoffmetaboliten und 15 % für den Alkoholmetaboliten. Acclidiniumbromid bindet hauptsächlich an das Plasmaprotein Albumin.

Biotransformation

Acclidiniumbromid hydrolysiert schnell und weitgehend in seine pharmakologisch inaktiven Alkohol- und Kohlenstoffmetaboliten. Die Hydrolyse erfolgt sowohl chemisch (nicht-enzymatisch) als auch enzymatisch durch Esterasen, wobei die Butyrylcholinesterase (Pseudocholinesterase) die am meisten an der Hydrolyse beteiligte Esterase ist. Die Plasmaspiegel des Säuremetaboliten sind ca. 100-mal höher als die des Alkoholmetaboliten und des unveränderten Wirkstoffes nach der Inhalation.

Die niedrige absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Acclidiniumbromid (< 5 %) ergibt sich daraus, dass Acclidiniumbromid, sowohl nach Abgabe in die Lunge als auch nach Verschlucken, eine extensive systemische und prä-systemische Hydrolyse erfährt.

Die Biotransformation durch CYP450-Enzyme spielt in der gesamten Stoffwechselclearance von Acclidiniumbromid keine große Rolle.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Acclidiniumbromid in der Behandlungsdosis bzw. seine Metaboliten keines der CYP450-Enzyme hemmen oder anregen und auch keine Esterasen (Carboxylesterase, Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase) hemmen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Acclidiniumbromid oder die Metaboliten von Acclidiniumbromid keine Substrate oder Inhibitoren von P-Glykoprotein sind.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit und die effektive Halbwertszeit von Acclidiniumbromid betragen bei COPD-Patienten nach der Inhalation einer 400-µg-Dosis zweimal täglich ca. 14 oder 10 Stunden.

Nach intravenöser Verabreichung von 400 µg radioaktiv markiertem Acclidiniumbromid an gesunde Probanden wurde etwa 1 % der Dosis als unverändertes Acclidiniumbromid im Urin ausgeschieden. Bis zu 65 % der Dosis wurde als Metaboliten im Urin und bis zu 33 % als Metaboliten im Stuhl ausgeschieden.

Nach der Inhalation von 200 µg und 400 µg Acclidiniumbromid durch gesunde Probanden oder Patienten mit COPD lag die Elimination von unverändertem Acclidinium im Urin nur bei etwa 0,1 % der verabreichten Dosis, was darauf hindeutet, dass die renale Clearance eine geringe Rolle innerhalb der gesamten Acclidinium-Clearance aus dem Plasma spielt.

Linearität/Nicht-Linearität

Acclidiniumbromid zeigte eine kinetische Linearität und ein zeitunabhängiges pharmakokinetisches Verhalten im Behandlungsbereich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Acclidiniumbromid bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD scheinen bei Patienten im Alter zwischen 40 und 59 Jahren ähnlich zu sein wie bei Patienten im Alter von ≥ 70 . Eine Dosisanpassung für ältere Patienten mit COPD ist deshalb nicht erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da Acclidiniumbromid hauptsächlich durch chemische und enzymatische Aufspaltung im Plasma metabolisiert wird, gilt es als sehr unwahrscheinlich, dass eine hepatische Störung seine Wirkung im Körper verändert. Eine Dosisanpassung für COPD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Zwischen Probanden mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Deshalb sind weder eine Dosisanpassung noch eine zusätzliche Kontrolle bei COPD-Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Nach wiederholten Inhalationen wurde bei japanischen und kaukasischen Patienten eine ähnliche systemische Exposition von Acclidiniumbromid beobachtet.

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang

Da Acclidiniumbromid lokal in den Lungen wirksam ist und schnell im Plasma abgebaut wird, besteht kein direkter Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte in Zusammenhang mit kardiovaskulären Parametern (eine erhöhte Herzfrequenz bei Hunden), Reproduktionstoxizität (fetotoxische Wirkungen) und Fruchtbarkeit (leichte Abnahme der Empfängnisrate und der Zahl der Gelbkörper, prä- und post-implantäre Verluste) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die niedrige Toxizität, die in nicht-klinischen Toxizitätsstudien beobachtet wurde, liegt zum Teil an der raschen Verstoffwechslung von Acclidiniumbromid im Plasma und dem Fehlen von signifikanter pharmakologischer Aktivität der Hauptmetaboliten.

Der Sicherheitsabstand für die systemische Exposition des Menschen bei einer Gabe von 400 µg zweimal täglich gegenüber dem NOAEL (*no observed adverse effect level*) lag in diesen Studien beim 7 bis 73-fachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 90 Tage verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bewahren Sie den Inhalator bis zum Beginn des Anwendungszeitraums im Beutel auf.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Inhalator ist ein Multikomponentenprodukt aus Polycarbonat, Poly(acrylnitril-co-butadien-co-styrol), Paraformaldehyd, Poly(butan-1,4-diyterephthalat), Polypropylen, Polystyrol und rostfreiem Stahl. Er ist weiß mit einer integrierten Dosisanzeige und einer grünen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren grünen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator wird in einem Kunststofflaminatbeutel geliefert, der sich in einem Umkarton befindet.

Packung mit einem Inhalator mit 30 Dosen.
Packung mit einem Inhalator mit 60 Dosen.
Packung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Dosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Bedienungsanleitung

Erste Schritte

Lesen Sie diese Bedienungsanleitung, bevor Sie mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.

Machen Sie sich mit den einzelnen Teilen Ihres Genuair-Inhalators vertraut (siehe Abbildung A Seite 5)

Vor der Anwendung:

- Vor der ersten Anwendung reißen Sie den verschlossenen Beutel auf und entnehmen Sie den Inhalator. Entsorgen Sie den Beutel.
- Drücken Sie die grüne Taste erst, wenn Sie bereit sind, eine Dosis zu inhalieren.
- Ziehen Sie die Kappe ab, indem Sie die auf beiden Seiten sichtbaren Pfeile leicht zusammendrücken (Abbildung B).



Kontrollfenster

Grün = Inhalator bereit zur Anwendung



Abbildung A

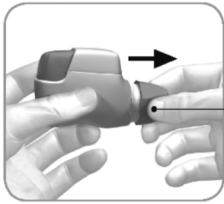


Abbildung B

Hier drücken und ziehen

SCHRITT 1: Bereiten Sie Ihre Dosis vor

- 1.1 Schauen Sie in die Öffnung des Mundstücks und vergewissern Sie sich, dass sie durch nichts verstopft ist (Abbildung C).
- 1.2 Prüfen Sie das Kontrollfenster (es sollte rot sein, Abbildung D).

Öffnung des Mundstücks prüfen

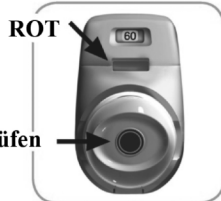


Abbildung C

- 1.3 Halten Sie den Inhalator waagrecht, sodass das Mundstück zu Ihnen zeigt und die grüne Taste nach oben (Abbildung D).



Abbildung D

- 1.4 Drücken Sie die grüne Taste ganz hinunter, um Ihre Dosis zu laden (Abbildung E).

Während Sie die Taste nach unten drücken, ändert sich die Farbe des Kontrollfensters von Rot auf Grün.

Vergewissern Sie sich, dass die grüne Taste nach oben zeigt. **Kippen Sie den Inhalator nicht.**

- 1.5 Lassen Sie die grüne Taste los (Abbildung F).

Stellen Sie sicher, dass Sie die Taste losgelassen haben, damit der Inhalator richtig funktionieren kann.

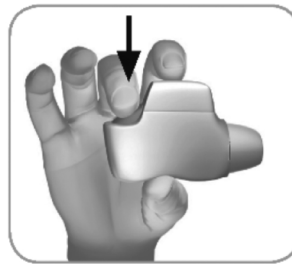


Abbildung E



Abbildung F

Überprüfen Sie:

- 1.6 Vergewissern Sie sich, dass das Kontrollfenster nun grün ist (Abbildung G). Ihr Arzneimittel kann nun inhaliert werden. Gehen Sie zu „SCHRITT 2: Inhalation Ihres Arzneimittels“.

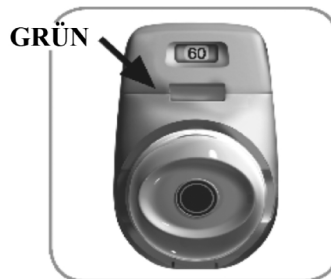


Abbildung G

Was zu tun ist, wenn das Kontrollfenster nach dem Hinunterdrücken der Taste immer noch rot ist (Abbildung H).



Abbildung H

Die Dosis ist nicht vorbereitet. Gehen Sie zurück zu „**SCHRITT 1: Bereiten Sie Ihre Dosis vor**“ und wiederholen Sie die Schritte 1.1 bis 1.6.

SCHRITT 2: Inhalation Ihres Arzneimittels

Lesen Sie vor der Anwendung die Schritte 2.1 bis 2.7 vollständig durch. Kippen Sie den Inhalator nicht.

- 2.1 Halten Sie den Inhalator von Ihrem Mund entfernt und **atmen Sie vollständig aus**. Atmen Sie niemals in den Inhalator aus (Abbildung I).

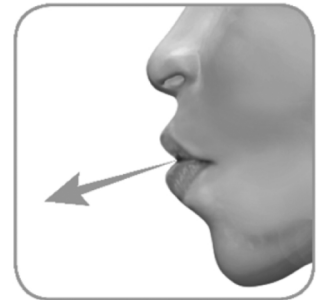


Abbildung I

- 2.2 Halten Sie Ihren Kopf aufrecht, nehmen Sie das Mundstück zwischen Ihre Lippen und umschließen Sie es eng mit Ihren Lippen (Abbildung J).

Nicht die grüne Taste während des Inhalierens gedrückt halten.

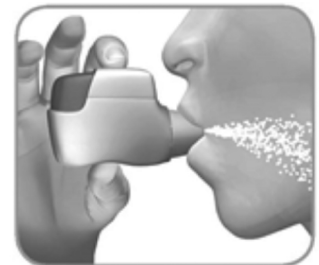


Abbildung J

- 2.3 Nehmen Sie einen **kräftigen, tiefen Atemzug** durch Ihren Mund. Atmen Sie so lange wie möglich ein.

Ein „Klick“ lässt Sie wissen, dass Sie richtig inhalieren. Atmen Sie so lange wie möglich weiter ein, nachdem Sie das „Klick“ gehört haben. Manche Patienten hören das „Klick“ möglicherweise nicht. Vergewissern Sie sich anhand des Kontrollfensters, dass Sie richtig inhaliert haben.

- 2.4 Nehmen Sie den Inhalator aus Ihrem Mund.
- 2.5 Halten Sie Ihren Atem so lange wie möglich an.
- 2.6 Atmen Sie langsam und von Ihrem Inhalator weggerichtet aus.

Manche Patienten haben möglicherweise ein körniges Gefühl oder einen leicht süßen oder etwas bitteren Geschmack in ihrem Mund. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis, auch falls Sie nach der Inhalation nichts schmecken oder fühlen.

Überprüfen Sie:

- 2.7 Vergewissern Sie sich, dass das Kontrollfenster nun rot ist (Abbildung K). Das bedeutet, dass Sie Ihr Arzneimittel richtig inhaliert haben.



Abbildung K

Was zu tun ist, wenn das Kontrollfenster nach der Inhalation immer noch grün ist (Abbildung L).



Abbildung L

Dies bedeutet, dass Sie Ihr Arzneimittel nicht richtig inhaliert haben. **Gehen Sie zurück zu „SCHRITT 2: Inhalation Ihres Arzneimittels“ und wiederholen Sie die Schritte 2.1 bis 2.7.**

Wenn das Kontrollfenster immer noch nicht rot ist, haben Sie möglicherweise vor der Inhalation vergessen, die grüne Taste loszulassen, oder Sie haben nicht kräftig genug inhaliert. Wenn dies passiert, versuchen Sie es erneut. Vergewissern Sie sich, dass Sie vor dem Inhalieren die grüne Taste losgelassen haben und Sie vollständig ausgeatmet haben. Dann nehmen Sie einen kräftigen, tiefen Atemzug durch das Mundstück.

Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kontrollfenster nach mehreren Versuchen immer noch grün ist.

Setzen Sie nach jeder Anwendung die Schutzkappe zurück auf das Mundstück (Abbildung M), um einer Verschmutzung Ihres Inhalators durch z.B. Staub vorzubeugen. Entsorgen Sie Ihren Inhalator, wenn Sie die Kappe verlieren.

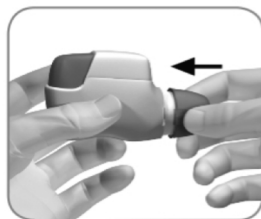


Abbildung M

Weitere Informationen

Was sollen Sie tun, wenn Sie versehentlich eine Dosis vorbereitet haben?

Bewahren Sie Ihren Inhalator mit der aufgesetzten Schutzkappe auf, bis es Zeit ist, Ihr Arzneimittel zu inhalieren. Dann ziehen Sie die Kappe ab und beginnen mit Schritt 1.6.

Wie funktioniert die Dosisanzeige?

- Die Dosisanzeige zeigt die Gesamtanzahl an Dosen an, die noch im Inhalator enthalten sind (Abbildung N).
- Vor der ersten Anwendung enthält jeder Inhalator mindestens 60 Dosen oder mindestens 30 Dosen, je nach Packungsgröße.
- Jedes Mal, wenn Sie eine Dosis laden, indem Sie die grüne Taste drücken, bewegt sich die Dosisanzeige ein kleines Stück in Richtung der nächsten Nummer (50, 40, 30, 20, 10 oder 0).

Wann benötigen Sie einen neuen Inhalator?

Sie sollten einen neuen Inhalator besorgen:

- Wenn Ihr Inhalator beschädigt zu sein scheint oder wenn Sie die Kappe verlieren, oder
- Wenn **rote Streifen** in der Dosisanzeige erscheinen; dies bedeutet, dass die letzte Dosis bald erreicht ist (Abbildung N), oder
- Wenn Ihr Inhalator leer ist (Abbildung O).

Dosisanzeige bewegt sich langsam von 60 zu 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.

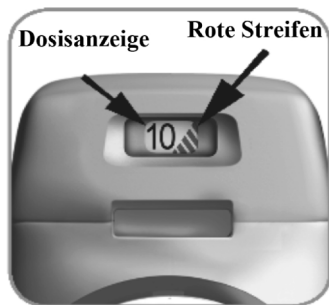


Abbildung N

Wie sehen Sie, dass Ihr Inhalator leer ist?

Wenn die grüne Taste nicht in ihre oberste Position zurückgeht und stattdessen in einer mittleren Position stehen bleibt, haben Sie die letzte Dosis erreicht (Abbildung O). Auch wenn die grüne Taste blockiert ist, können Sie Ihre letzte Dosis noch inhalieren. Danach kann der Inhalator nicht mehr verwendet werden und Sie müssen mit der Anwendung eines neuen Inhalators beginnen.

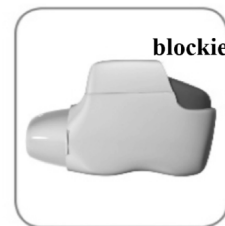


Abbildung O

Wie sollen Sie Ihren Inhalator reinigen?

Verwenden Sie NIEMALS Wasser um Ihren Inhalator zu reinigen, da das enthaltene Arzneimittel dadurch beeinträchtigt werden könnte.

Falls Sie Ihren Inhalator dennoch reinigen möchten, wischen Sie mit einem trockenen Tuch oder Papiertuch über die Außenseite des Mundstücks.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Covis Pharma Europe B. V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/781/001
EU/1/12/781/002
EU/1/12/781/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Juli 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Klinikpackung mit einem Inhalator mit 30 Dosen
Packung mit einem Inhalator mit 60 Dosen N 2
Packung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Dosen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

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