

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 322 µg Aclidinium (als 375 µg Aclidiniumbromid).

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 µg Aclidinium (als 400 µg Aclidiniumbromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede abgemessene Dosis enthält 12,6 mg Lactose-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 integriertem Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 µg Aclidinium 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 vergessene 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

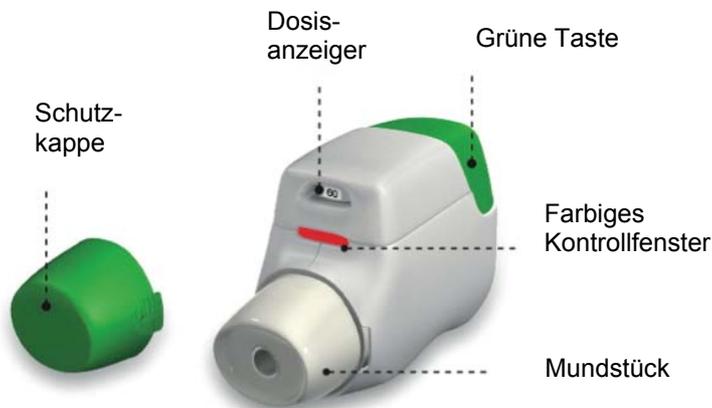
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Eklira Genuair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bei der Indikation COPD.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Bedienungsanleitung:

Machen Sie sich mit dem Eklira Genuair Inhalator vertraut:



Nehmen Sie den Inhalator aus dem Beutel und machen Sie sich mit den einzelnen Teilen vertraut.

Wie ist Eklira Genuair anzuwenden?

Zusammenfassung

Um Ihren Genuair-Inhalator zu verwenden, müssen Sie 2 Schritte ausführen, nachdem Sie die Schutzkappe entfernt haben:

Schritt 1 – Drücken Sie die grüne Taste und **LASSEN SIE DIESE LOS**; atmen Sie vollständig aus, aber nicht in den Inhalator.

Schritt 2 – Umschließen Sie das Mundstück des Genuair-Inhalators eng mit Ihren Lippen und atmen Sie **KRÄFTIG** und **TIEF** durch den Inhalator ein.

Denken Sie daran, nach der Inhalation die Schutzkappe wieder aufzusetzen.

Erste Schritte

- Vor dem ersten Gebrauch reißen Sie den Beutel am Einschnitt auf und entnehmen Sie den Genuair-Inhalator.
- Wenn Sie Ihre Dosis inhalieren möchten, entfernen Sie die Schutzkappe, indem Sie die auf beiden Seiten sichtbaren **Pfeile leicht zusammendrücken** und nach außen ziehen (siehe Abb. 1).



ABBILDUNG 1

- Vergewissern Sie sich, dass das Mundstück nicht verstopft ist.
- Halten Sie den Genuair-Inhalator **waagrecht**, das Mundstück zu sich und die grüne Taste **gerade nach oben** gerichtet (siehe Abb. 2).

Halten Sie ihn mit der grünen Taste gerade nach oben gerichtet. NICHT KIPPEN.



ABBILDUNG 2

SCHRITT 1: DRÜCKEN Sie die grüne Taste und **LASSEN SIE DIESE LOS**; atmen Sie vollständig aus, aber nicht in den Inhalator.

- Bevor Sie den Inhalator an Ihren Mund führen, drücken Sie die grüne Taste ganz hinunter (siehe Abb. 3), dann **LASSEN SIE DIESE LOS** (siehe Abb. 4).

HALTEN SIE DIE GRÜNE TASTE NICHT WEITER GEDRÜCKT!

DRÜCKEN Sie die grüne Taste ganz hinunter

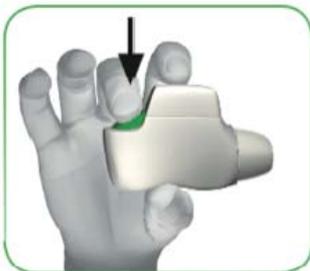


ABBILDUNG 3

LASSEN Sie die grüne Taste **LOS**

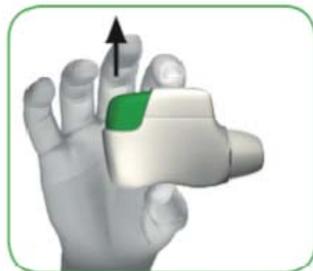


ABBILDUNG 4

Achtung: Vergewissern Sie sich, dass die Dosis für die Inhalation bereit ist

- Vergewissern Sie sich, dass das farbige Kontrollfenster **grün** anzeigt (siehe Abb. 5).
- Das grüne Kontrollfenster zeigt Ihnen, dass Ihr Arzneimittel bereit zur Inhalation ist.



ABBILDUNG 5

WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER ROT BLEIBT, DRÜCKEN SIE ERNEUT DIE GRÜNE TASTE UND LASSEN DIESE ANSCHLIESSEND LOS (SIEHE SCHRITT 1).

- Bevor Sie den Inhalator an Ihren Mund führen, atmen Sie bitte vollständig aus. Atmen Sie nicht in den Inhalator aus.

SCHRITT 2: Atmen Sie **KRÄFTIG** und **TIEF** durch das Mundstück ein.

- Umschließen Sie das Mundstück des Genuair-Inhalators eng mit Ihren Lippen und atmen Sie **KRÄFTIG** und **TIEF** durch das Mundstück ein (siehe Abb. 6). Dieser kräftige und tiefe Atemzug befördert das Arzneimittel durch den Inhalator in Ihre Lungen.

VORSICHT: HALTEN SIE DIE GRÜNE TASTE NICHT GEDRÜCKT, WÄHREND SIE EINATMEN!

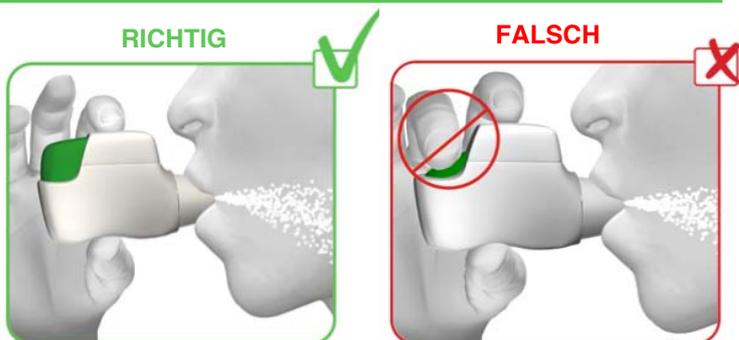


ABBILDUNG 6

- Während Sie einatmen, hören sie ein „**KLICK**“, das Ihnen anzeigt, dass Sie den Genuair-Inhalator richtig anwenden.
- Atmen Sie weiter ein, nachdem Sie das „**KLICK**“ des Inhalators gehört haben, um sicherzugehen, dass Sie die komplette Dosis erhalten.
- Entfernen Sie den Genuair-Inhalator von Ihrem Mund und halten Sie den Atem an, solange es für Sie angenehm ist; dann atmen Sie langsam durch die Nase aus.

Hinweis: Manche Patienten nehmen einen leichten Geschmack im Mund wahr, während sie das Arzneimittel inhalieren. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis, falls Sie nach der Inhalation keinen Geschmack bemerken.

Achtung: Vergewissern Sie sich, dass Sie richtig inhaliert haben

- Vergewissern Sie sich, dass sich das farbige Kontrollfenster auf **rot** umgestellt hat (siehe Abb. 7). Dies bestätigt Ihnen, dass Sie die komplette Dosis richtig inhaliert haben.



ABBILDUNG 7

WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER IMMER NOCH GRÜN ZEIGT, WIEDERHOLEN SIE DIE INHALATION BITTE, INDEM SIE KRÄFTIG UND TIEF DURCH DAS MUNDSTÜCK EINATMEN (SIEHE SCHRITT 2).

- Wenn das Fenster immer noch nicht auf **rot** steht, haben Sie möglicherweise vergessen, die grüne Taste vor dem Inhalieren loszulassen oder Sie haben nicht richtig inhaliert. In diesem Fall versuchen Sie es erneut.

Vergewissern Sie sich, dass Sie die grüne Taste LOSGELASSEN haben und atmen Sie KRÄFTIG und tief durch das Mundstück ein.

Hinweis: Wenn Sie auch nach mehreren Versuchen nicht in der Lage sind, richtig zu inhalieren, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

- Sobald das Fenster rot zeigt, setzen Sie die Schutzkappe wieder auf, indem Sie sie wieder auf das Mundstück drücken (siehe Abb. 8).

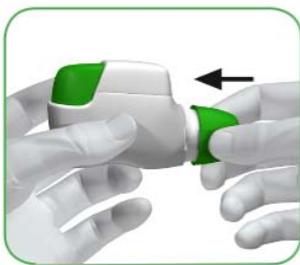


ABBILDUNG 8

Wann brauchen Sie einen neuen Genuair-Inhalator?

- Der Genuair-Inhalator ist mit einem **Dosisanzeiger** ausgestattet, der Ihnen ungefähr anzeigt, wie viele Dosen der Inhalator noch enthält. Der Dosisanzeiger bewegt sich langsam nach unten und zeigt **10er-Schritte** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) an (siehe Abb. A). Jeder Genuair-Inhalator liefert mindestens 60 Dosen.
- Wenn im Dosisanzeiger ein **rotgestreifter Strich** erscheint (siehe Abb. A), bedeutet das, dass Sie sich der letzten Dosis nähern und Sie sich einen neuen Genuair-Inhalator besorgen sollten.

Der Dosisanzeiger bewegt sich in 10er-Schritten nach unten: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



ABBILDUNG A

Hinweis: Wenn Ihr Genuair-Inhalator beschädigt ist oder Sie die Schutzkappe verlieren, sollten Sie ihn austauschen. Es ist NICHT NOTWENDIG, Ihren Genuair-Inhalator zu reinigen. Falls Sie ihn dennoch reinigen möchten, wischen Sie mit einem trockenen Küchentuch oder Papiertaschentuch über das Mundstück. Verwenden Sie NIEMALS Wasser zur Reinigung des Genuair-Inhalators, da dies dem Arzneimittel Schaden zufügen könnte.

Wie sehen Sie, dass Ihr Genuair-Inhalator leer ist?

- Wenn in der Mitte des Dosisanzeigers eine 0 (null) erscheint, sollten Sie die im Inhalator verbleibenden Dosen noch verwenden.
- Ist der Inhalator bei der letzten Dosis angekommen, wird die grüne Taste nicht in ihre komplette obere Position zurückkehren, sondern in einer mittleren Position stehen bleiben (siehe Abb. B). Auch wenn die grüne Taste blockiert ist, können Sie Ihre letzte Dosis inhalieren. Danach kann der Genuair-Inhalator nicht mehr verwendet werden und Sie müssen einen neuen Genuair-Inhalator benutzen.

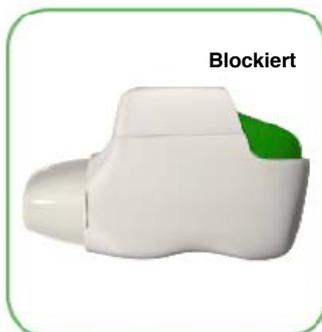


ABBILDUNG B

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Acclidiniumbromid, Atropin oder eines seiner Derivate, einschließlich Ipratropium, Oxitropium oder Tiotropium, oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma:

Eklira Genuair sollte nicht bei Asthma angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Acclidiniumbromid bei Asthma durchgeführt.

Paradoxe Bronchospasmus:

Wie auch andere Inhalationsbehandlungen kann die Anwendung von Eklira Genuair paradoxe Bronchospasmen verursachen. Wenn dies geschieht, sollte die Behandlung mit Eklira 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:

Das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil zeichnet sich durch eine anticholinerge Wirkung aus. Eklira Genuair sollte bei Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina Pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate oder einer Krankenhauseinweisung 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) mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Solche Patienten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und der anticholinerge Wirkmechanismus kann eine Auswirkung 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, Blasenhalsostruktion oder mit einem Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, 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, Methylxanthinen 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 P-Glycoprotein (P-GP)-Substraten oder mit durch Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP450-Enzyme) oder Esterasen metabolisierten Arzneimitteln hervorrufen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aclidiniumbromid und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Da tierexperimentelle Studien die Ausscheidung von geringen Mengen von Aclidiniumbromid und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt haben, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aclidiniumbromid verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Langzeittherapie mit Aclidiniumbromid für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

Aclidiniumbromid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Das Auftreten von Kopfschmerzen oder Verschwommensehen kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit Eklira 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 Eklira Genuair zugeschrieben werden), die in gepoolten Analysen mit Eklira Genuair 322 µg (636 Patienten) von einer 6-monatigen und zwei 3-monatigen randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Studien 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		Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sinusitis	Häufig
	Nasopharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Augenerkrankungen	Verschwommene Sicht	Gelegentlich
Herzkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des	Husten	Häufig

Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Häufig
	Trockener Mund	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	Gelegentlich

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen Aclidiniumbromid können zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen. Es wurden jedoch inhalierte Einzeldosen von bis zu 6.000 µg Aclidiniumbromid an gesunde Probanden verabreicht, ohne dass anticholinerge Nebenwirkungen auftraten. Ebenso wenig wurden klinisch relevante Nebenwirkungen an gesunden Probanden beobachtet, denen 7 Tage lang zweimal täglich eine Dosis von bis zu 800 µg Aclidiniumbromid 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: Anticholinergika; ATC-Code: R03BB05.

Aclidiniumbromid 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 Aclidiniumbromid 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 Aclidiniumbromid haben eine schnelle, dosisabhängige und langandauernde Hemmung der Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion gezeigt. Die Rate an systemischen anticholinergen Nebenwirkungen ist gering, da Aclidiniumbromid schnell im Plasma abgebaut wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeitsstudien haben gezeigt, dass Eklira Genuair klinisch bedeutsame 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 Verabreichung beobachtet. Die Verbesserungen zeigten sich bereits 30 Minuten nach Verabreichung der ersten Dosis (Erhöhungen gegenüber der Baseline von 124–133 ml). Innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach der Dosisverabreichung wurde 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 Verabreichung von Aclidiniumbromid (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 Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Eklira Genuair der Phase III umfasste 269 Patienten, die in einer 6-monatigen randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich behandelt wurden, und 190 Patienten, die in einer 3-monatigen randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Eklira 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 Eklira 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 Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten, eine klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Lungenfunktion (gemessen anhand des FEV₁). Maximale bronchodilatatorische Wirkungen waren von Tag 1 an nachweisbar und konnten über die 6-monatige Behandlungsdauer hinweg aufrechterhalten 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 Eklira Genuair wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.

Krankheitsspezifischer Gesundheitszustand und symptomatische Verbesserungen

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

Variable	Behandlung		Verbesserung gegenüber Placebo	p-Wert
	Eklira 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.

Patienten, die mit Eklira 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]). Eklira 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 Corticosteroiden oder eine Krankenhauseinweisung erforderten) mit

Aclidinium 322 µg zweimal täglich gegenüber Placebo (Rate pro Patient pro Jahr: 0,31 vs. 0,44; p=0,0149).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eklira 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

Aclidiniumbromid 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 unverändertes Aclidinium in den systemischen Blutkreislauf gelangt, liegt unter 5 % und ist sehr gering.

Die Höchstwerte an Plasmakonzentrationen nach der Inhalation von 400 µg Aclidiniumbromid-Einzeldosen durch COPD-Patienten lagen bei etwa 80 pg/ml. Ein Steady-State-Plasmaspiegel konnte innerhalb von sieben Tagen mit zweimal täglicher Dosisverabreichung erreicht werden, und angesichts der kurzen Halbwertszeit kann der Steady-State kurz nach der ersten Dosis erreicht werden. Im Steady-State wurde keine Kumulation bei wiederholter Dosis beobachtet.

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Die niedrige absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Aclidiniumbromid (<5 %) ergibt sich daraus, dass Aclidiniumbromid, 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 Stoffwechsel-Clearance von Aclidiniumbromid keine große Rolle.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Aclidiniumbromid 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 Aclidiniumbromid oder die Metaboliten von Aclidiniumbromid keine Substrate oder Inhibitoren von P-Glykoprotein sind.

Elimination

Die Halbwertszeit in der terminalen Eliminationsphase von Aclidiniumbromid beträgt etwa 2 bis 3 Stunden.

Nach intravenöser Verabreichung von 400 µg radioaktiv markiertem Acridiniumbromid an gesunde Probanden wurde etwa 1 % der Dosis als unverändertes Acridiniumbromid 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 Acridiniumbromid durch gesunde Probanden oder Patienten mit COPD lag die Elimination von unverändertem Acridinium im Urin nur bei etwa 0,1 % der verabreichten Dosis, was darauf hindeutet, dass die renale Clearance eine geringe Rolle innerhalb der gesamten Acridinium-Clearance aus dem Plasma spielt.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da Acridiniumbromid 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.

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 Acridiniumbromid 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 17 bis 187-fachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 90 Tage verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Bewahren Sie den Genuair-Inhalator bis zum Beginn des Anwendungszeitraums im verschlossenen 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-diylterephthalat), Polypropylen, Polystyrol und rostfreiem Stahl. Er ist weiß mit einem integrierten Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren grünen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator ist in einen Aluminiumlaminat-Schutzbeutel eingeschiegelt, der sich in einem Umkarton befindet.

Packung mit einem Inhalator mit 30 Einzeldosen.

Packung mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen.

Packung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen.

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, siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
ES-08022 Barcelona
Spanien
Tel.: +34 93 291 30 00
Fax: +34 93 291 31 80

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: [TT. Monat JJJJ]

10. STAND DER INFORMATION

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