

▼ 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

Duaklir® Genuair® 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 340 Mikrogramm Acclidinium (als 396 Mikrogramm Acclidiniumbromid) und 11,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 Mikrogramm Acclidinium (als 400 Mikrogramm Acclidiniumbromid) und einer abgemessenen Dosis von 12 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter

Wirkung

Jede abgegebene Dosis enthält etwa 11 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 integriertem Dosisanzeiger und einer orangefarbenen Dosiertaste.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Duaklir Genuair ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm zweimal täglich.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt und die folgende Dosis zur üblichen Zeit angewendet werden. Die folgende Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

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

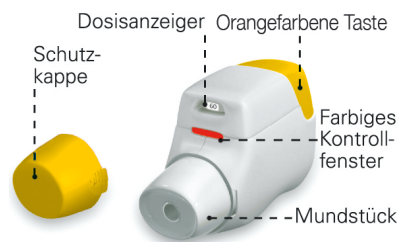
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Duaklir Genuair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in der Indikation COPD.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Patienten sollten in die korrekte Anwendung des Arzneimittels eingewiesen werden. Detaillierte Anweisungen zur Anwendung entnehmen Sie der Packungsbeilage. Patienten sollten angewiesen werden, diese Anweisungen aufmerksam zu lesen.

Bedienungsanleitung für Duaklir Genuair



Um den Genuair-Inhalator anzuwenden, muss der Patient nach Entfernen der Schutzkappe zwei Schritte ausführen. Der Genuair-Inhalator ist waagrecht zu halten, wobei das Mundstück zum Patienten und die orangefarbene Taste gerade nach oben weist.

SCHRITT 1: Der Patient muss die orangefarbene Taste ganz hinunter **DRÜCKEN** (siehe Abb. 1) und diese anschließend wieder **LOSLASSEN** (siehe Abb. 2).

Erinnern Sie den Patienten daran, DIE ORANGEFARBENE TASTE NICHT LÄNGER GEDRÜCKT ZU HALTEN.

Der Patient muss prüfen, ob das Kontrollfenster grün anzeigt. Dies zeigt an, dass der Inhalator zur Anwendung bereit ist (siehe Abb. 3).



ABBILDUNG 1



ABBILDUNG 2

Gebrauchsfertig



ABBILDUNG 3

WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER ROT BLEIBT, MUSS DER PATIENT ERNEUT DIE ORANGEFARBENE TASTE DRÜCKEN UND DIESE ANSCHLIESSEND LOSLASSEN (SIEHE SCHRITT 1).

SCHRITT 2: Der Patient muss **KRÄFTIG** und **TIEF** durch das Mundstück einatmen (siehe Abb. 4). **Er muss weiter einatmen, auch nachdem er das „KLICK“ des Inhalators gehört hat.**

- Der Patient muss prüfen, ob das Kontrollfenster von grün auf rot umgestellt hat. Der Farbwechsel zeigt an, dass er korrekt inhaliert hat (siehe Abb. 5).



ABBILDUNG 4

Richtig inhaliert



ABBILDUNG 5

WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER IMMER NOCH GRÜN ZEIGT, MUSS DIE INHALATION WIEDERHOLT WERDEN, INDEM DER PATIENT KRÄFTIG UND TIEF DURCH DAS MUNDSTÜCK EINATMET (SIEHE SCHRITT 2).

Erinnern Sie den Patienten daran, nach Entfernung des Genuair-Inhalators vom Mund den Atem anzuhalten, solange es für ihn angenehm ist, und dann langsam durch die Nase auszuatmen.

Nach der Inhalation darf nicht vergessen werden, die Schutzkappe wieder aufzusetzen. Manche Patienten nehmen individuell einen leicht süßen oder etwas bitteren Geschmack im Mund wahr, während sie das Arzneimittel inhalieren. Der Patient darf keine zusätzliche Dosis inhalieren, falls er nach der Inhalation keinen Geschmack bemerkt.

Der Genuair-Inhalator ist mit einem Dosisanzeiger ausgestattet, der ungefähr anzeigt, wie viele Dosen der Inhalator noch enthält. Jeder Genuair-Inhalator liefert mindestens 30 oder 60 Dosen, je nach Packungsgröße. Wenn im Dosisanzeiger ein rotgestreifter Strich erscheint, bedeutet das, dass die letzte Dosis bald erreicht ist und ein neuer Genuair-Inhalator besorgt werden sollte. Ist der Inhalator bei der letzten Dosis angekommen, springt die orangefarbene Taste nach der Vorbereitung der Inhalation nicht mehr ganz in ihre obere Position zurück, sondern rastet in einer mittleren Position ein. Die letzte Dosis kann noch inhaliert werden, danach kann der Genuair-Inhalator jedoch nicht mehr verwendet werden, und

es muss ein neuer Genuair-Inhalator benutzt werden.

Der Genuair-Inhalator muss nicht gereinigt werden, doch kann, falls notwendig, die Außenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch oder Papiertuch abgewischt werden. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, NIEMALS Wasser zur Reinigung des Genuair-Inhalators zu verwenden, da dies dem Arzneimittel Schaden zufügen könnte.

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

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

Paradoxe Bronchospasmus

In klinischen Studien traten mit Duaklir Genuair in der empfohlenen Dosis keine paradoxen Bronchospasmen auf. Mit anderen Inhalationstherapien wurden jedoch paradoxe Bronchospasmen beobachtet. Bei Auftreten von Bronchospasmen muss die Behandlung abgebrochen und eine andere Therapie in Erwägung gezogen werden.

Nicht zur akuten Anwendung

Duaklir Genuair ist nicht zur Behandlung von akuten Bronchospasmus-Anfällen indiziert.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate, einem QTc (Bazett-Formel) über 470 msec 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) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Duaklir Genuair bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden.

β_2 -Adrenozeptoragonisten können bei einigen Patienten einen Anstieg von Pulsfrequenz und Blutdruck, Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), wie beispielsweise eine T-Wellen-Abflachung, eine ST-Senkung und ein verlängertes QTc-Intervall, verursachen. Bei Auftreten solcher Wirkungen kann es notwendig werden, die Behandlung abzubrechen. Lang wirksame β_2 -Adrenozeptoragonisten sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer aktuell bestehenden oder früher aufgetretenen Verlängerung des QTc-Intervalls bzw. bei Patienten unter Therapie mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Systemische Wirkungen

Duaklir Genuair sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfleiden, Thyreotoxikose und bei Pa-

tienten mit Phäochromozytom nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Anwendung hoher Dosen von β_2 -Adrenozeptoragonisten können Wirkungen auf den Stoffwechsel, wie Hyperglykämie und Hypokaliämie, beobachtet werden. In klinischen Phase III-Studien war die Inzidenz deutlicher Anstiege des Blutzuckerspiegels unter Duaklir Genuair gering (0,1 %) und ähnlich wie unter Placebo. Hypokaliämie ist für gewöhnlich vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch Hypoxie und Begleitbehandlungen verschärft werden (siehe Abschnitt 4.5). Hypokaliämie erhöht die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen.

Auf Grund seiner anticholinergen Wirkung sollte Duaklir Genuair bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnretention oder mit Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Arzneimittel zur Behandlung von COPD

Die gleichzeitige Anwendung von Duaklir Genuair mit anderen Arzneimitteln, die Anticholinergika und/oder lang wirksame β_2 -Adrenozeptor-Agonisten enthalten, wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Obwohl keine formalen *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt wurden, wurde Duaklir Genuair gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen COPD einschließlich kurz wirksamen β_2 -adrenergen Bronchodilatoren, Methylxanthinen sowie oralen und inhalierten Steroiden angewendet, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen klinisch nachgewiesen werden konnten.

Stoffwechselinteraktionen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Acridinium oder seine Metaboliten 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. In therapeutisch relevanten Konzentrationen führt Formoterol zu keiner Hemmung der CYP450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2).

Behandlung mit Hypokaliämie-verursachenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht-kaliumsparenden Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von β_2 -Adrenozeptoragonisten verstärken. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arznei-

mittel nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Betablocker

Betablocker können die Wirkung von β_2 -Adrenozeptoragonisten abschwächen oder ihr entgegenwirken. Wird die Anwendung von Betablockern (einschließlich Augentropfen) notwendig, so sollten kardioselektive Betablocker bevorzugt werden, wobei auch bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist.

Andere pharmakodynamische Interaktionen

Duaklir Genuair sollte bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (wie beispielsweise Monoaminoxidase-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika oder Makrolide), nur mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkung von Formoterol (ein Bestandteil von Duaklir Genuair) auf das kardiovaskuläre System durch diese Arzneimittel verstärkt werden kann. Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sind mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Duaklir Genuair bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Fetotoxizität für Acridinium nur bei Dosisspiegeln gezeigt, die viel höher als die maximale Humanexposition waren; und unerwünschte Wirkungen von Formoterol in Reproduktionsstudien nur bei sehr hohen systemischen Expositionsspiegeln (siehe Abschnitt 5.3).

Duaklir Genuair darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Acridinium (und/oder seine Metaboliten) oder Formoterol in die Muttermilch sezerniert wird. Da Studien an Ratten die Ausscheidung geringer Mengen Acridinium (und/oder seiner Metaboliten) sowie Formoterol in die Milch gezeigt haben, darf die Anwendung von Duaklir Genuair durch stillende Frauen nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als jed mögliches Risiko für den Säugling.

Fertilität

Studien mit Ratten haben eine leichte Reduzierung der Fertilität nur bei Dosisspiegeln gezeigt, die viel höher waren als die maximale Humanexposition für Acridinium und Formoterol (siehe Abschnitt 5.3). Es gilt als unwahrscheinlich, dass Duaklir Genuair bei Anwendung in der empfohlenen Dosierung die Fertilität bei Menschen beeinflusst.

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

Duaklir Genuair hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Ver-

kehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Das Auftreten von Verschwommensehen oder Schwindel kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Darstellung des Sicherheitsprofils beruht auf Erfahrungen mit Duaklir Genuair sowie seinen einzelnen Bestandteilen.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Sicherheitsrelevante Daten über Duaklir Genuair in der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen für eine Exposition bis zu 12 Monaten vor.

Die mit der Anwendung von Duaklir Genuair verbundenen Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen seiner einzelnen Bestandteile. Da Duaklir Genuair die Wirkstoffe Acridinium und Formoterol enthält, können die mit diesen Bestandteilen verbundenen unerwünschten Wirkungen in gleicher Art und Schwere auch für Duaklir Genuair erwartet werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Duaklir Genuair sind Nasopharyngitis (7,9 %) und Kopfschmerzen (6,8 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Duaklir Genuair wurde an Patienten mit mittelschwerer oder schwerer COPD durchgeführt. Insgesamt wurden 1.222 Patienten mit Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm behandelt. Die den Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitsangaben basieren auf den Rohinzidenzraten, die in gepoolten Analysen von randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien mit Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm mit mindestens 6 Monaten Dauer 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).

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

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung einer Überdosierung mit Duaklir Genuair vor. Hohe Dosierungen Duaklir Genuair können zu übersteigerten anticholinergen und/oder β_2 -adrenergen Anzei-

Systemorganklasse		Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis ³ Harnwegsinfektionen ¹ Sinusitis ² Zahnabszesse ¹	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ² Angioödem ⁴ Anaphylaktische Reaktion ²	Selten Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie ³ Hyperglykämie ³	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen ² Angstzustände ² Agitiertheit ³	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ³ Schwindel ³ Tremor ² Geschmacksstörung ³	Häufig Gelegentlich
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen ²	Gelegentlich
Herzkrankungen	Tachykardie ² Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG ² Palpitationen ³ Angina pectoris ³	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Husten ³ Dysphonie ² Rachenreizung ³ Bronchospasmen (einschließlich paradoxe) ⁴	Häufig Gelegentlich Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall ³ Übelkeit ³ Mundtrockenheit ² Stomatitis ³	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	Ausschlag ³ Pruritus ³	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie ² Muskelkrämpfe ²	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt ³	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme ³	Häufig
Untersuchungen	Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut ¹ Blutdruckanstieg ³	Häufig Gelegentlich

¹ Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Duaklir Genuair beobachtet wurden, aber nicht in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der einzelnen Wirkstoffe aufgeführt sind.

² Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Duaklir Genuair beobachtet wurden und in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu mindestens einem der einzelnen Wirkstoffe aufgeführt sind.

³ Nebenwirkungen, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu mindestens einem der einzelnen Wirkstoffe aufgeführt sind, mit Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm allerdings mit einer geringeren oder vergleichbaren Inzidenz wie unter Placebo auftraten.

⁴ Nebenwirkungen, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu mindestens einem der einzelnen Wirkstoffe aufgeführt sind, mit Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm allerdings nicht beobachtet wurden; Häufigkeit entsprechend Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des jeweiligen Einzelwirkstoffs.

chen und Symptomen führen; zu den häufigsten dieser Anzeichen und Symptome gehören verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen und Bluthochdruck.

Im Falle einer Überdosierung ist Duaklir Genuair abzusetzen. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika,
ATC-Code: R03AL05

Wirkmechanismus

Duaklir Genuair enthält zwei Bronchodilatoren: Acilidium ist ein lang wirksamer Muskarin-Rezeptor-Antagonist (auch als Anticholinergikum bezeichnet) und Formoterol ein lang wirksamer β_2 -Adrenozeptoragonist. Die Kombination dieser Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen führt zu einer additiven Wirksamkeit im Vergleich zur Anwendung einer der beiden Bestandteile allein. Auf Grund der unterschiedlichen Dichte von Muskarin-Rezeptoren und β_2 -Adrenozeptoren in den zentralen und peripheren Atemwegen der Lunge wird für Muskarinrezeptor-Antagonisten eine stärkere Wirkung bezüglich der Relaxation der zentralen Atemwege erwartet, wohingegen für β_2 -Adrenozeptoragonisten eine stärkere relaxierende Wirkung auf die peripheren Atemwege erwartet wird; die Relaxation sowohl der zentralen als auch der peripheren Atemwege mittels eines Kombinationspräparats trägt wahrscheinlich zur günstigen Wirkung auf die Lungenfunktion bei. Weitere Informationen über diese beiden Substanzen sind weiter unten im Text zu finden.

Acilidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarinrezeptor-Antagonist mit längerer Verweildauer an den M_3 -Rezeptoren als an den M_2 -Rezeptoren. M_3 -Rezeptoren regeln die Kontraktion der glatten Muskulatur der Luftwege. Inhaliertes Acilidiniumbromid wirkt lokal in den Lungen, wo es an die M_3 -Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur antagonistisch bindet und eine Bronchodilatation bewirkt. Es wurde außerdem gezeigt, dass Acilidium die Symptome von COPD-Patienten lindert, deren krankheitsspezifischen Gesundheitszustand verbessert, die Exazerbationsrate reduziert und die Belastungstoleranz erhöht. Da Acilidiumbromid schnell im Plasma abgebaut wird, treten wenige systemische anticholinerge Nebenwirkungen auf.

Formoterol ist ein potenter selektiver β_2 -Adrenozeptoragonist. Die Bronchodilatation wird durch eine direkte Relaxation der glatten Atemwegsmuskulatur induziert, da die Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) durch die Adenylatcyclase-Aktivierung erhöht wird. Neben einer Verbesserung der Lungenfunktion konnte bei COPD-Patienten durch Behandlung mit Formoterol auch eine Linderung der Symptome und eine gesteigerte Lebensqualität nachgewiesen werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeitsstudien haben gezeigt, dass Duaklir Genuair klinisch bedeutende Verbesserungen der Lungenfunktion (gemessen am forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde [FEV₁]) über eine Dauer von zwölf Stunden nach der Anwendung bewirkt.

Duaklir Genuair zeigte im Vergleich zu Placebo einen schnellen Wirkungseintritt innerhalb von fünf Minuten nach der ersten Inhalation ($p < 0,0001$). Der für Duaklir Genuair beobachtete Wirkungseintritt war vergleichbar mit der Wirkung des schnell wirksamen β_2 -Agonisten Formoterol 12 Mikrogramm. Maximale bronchodilatatorische Wirkungen (peak FEV₁) im Vergleich zur Baseline wurden ab dem ersten Tag (304 ml) nachgewie-

sen und über den sechsmonatigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten (326 ml).

Elektrophysiologie des Herzens

Im Rahmen von Phase III-Studien mit einer Laufzeit zwischen sechs und zwölf Monaten an insgesamt etwa 4.000 COPD-Patienten wurden bei der Anwendung von Duaklir Genuair im Vergleich zu Acilidium, Formoterol und Placebo keine klinisch relevanten Auswirkungen auf EKG-Parameter (einschließlich QT-Intervall) beobachtet. Bei einer Subpopulation von 551 Patienten, von denen 114 Duaklir Genuair zweimal täglich erhielten, wurden bei einem 24-stündigen Langzeit-EKG keine klinisch signifikanten Auswirkungen von Duaklir Genuair auf den Herzrhythmus beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm der Phase III schloss etwa 4.000 Patienten mit einer klinisch diagnostizierten COPD ein und umfasste zwei sechsmonatige randomisierte, placebo- und aktiv-kontrollierte Studien (ACLIFORM-COPD und AUGMENT), eine sechsmonatige Verlängerungsstudie zur AUGMENT-Studie sowie eine weitere zwölfmonatige randomisierte, kontrollierte Studie. In diesen Studien war den Patienten eine Fortsetzung ihrer eingestellten Behandlung mit inhalierten Kortikosteroiden, oralen Kortikosteroiden in niedriger Dosierung, Sauerstofftherapie (falls weniger als 15 Std./Tag) oder Methylxanthinen sowie der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation gestattet.

Die Wirksamkeit wurde anhand von Messungen der Lungenfunktion, der klinischen Symptomatik, des krankheitsspezifischen Gesundheitszustands, der Verwendung von Notfallmedikation und des Auftretens von Exazerbationen bewertet. In Langzeitsicherheitsstudien erwies sich Duaklir Genuair über einen einjährigen Behandlungszeitraum als dauerhaft wirksam, ohne dass sich Anzeichen für Tachyphylaxie ergaben.

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm zweimal täglich bewirkte im Vergleich zu Placebo eine anhaltende klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen am FEV₁, der forcierten Vitalkapazität und der inspiratorischen Kapazität). In Phase-III-Studien wurde eine klinisch bedeutsame bronchodilatatorische Wirkung innerhalb von fünf Minuten nach Anwendung der ersten Dosis beobachtet; die Bronchodilatation hielt über das gesamte Dosierungsintervall an. Es wurde eine anhaltende Wirkung über die Dauer der sechsmonatigen wie auch der einjährigen Phase-III-Studien beobachtet.

In beiden sechsmonatigen pivotalen Phase III-Studien wurden zum Nachweis des jeweiligen Beitrags von Formoterol und Acilidium zur bronchodilatatorischen Wirkung von Duaklir Genuair das FEV₁ eine Stunde nach Anwendung und das FEV₁ vor Anwendung der Dosis (trough FEV₁) (im Vergleich zu Acilidium 400 Mikrogramm bzw. Formoterol 12 Mikrogramm) als co-primäre Endpunkte definiert.

In der ACLIFORM-COPD-Studie bewirkte Duaklir Genuair eine Verbesserung des FEV₁

eine Stunde nach Anwendung von 299 ml bzw. 125 ml gegenüber Placebo bzw. Acilidium (jeweils $p < 0,0001$) sowie eine Verbesserung des trough FEV₁ von 143 ml bzw. 85 ml gegenüber Placebo bzw. Formoterol (jeweils $p < 0,0001$). In der AUGMENT-Studie bewirkte Duaklir Genuair eine Verbesserung des FEV₁ eine Stunde nach Anwendung von 284 ml bzw. 108 ml gegenüber Placebo bzw. Acilidium (jeweils $p < 0,0001$) sowie eine Verbesserung des trough FEV₁ von 130 ml gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) und 45 ml gegenüber Formoterol ($p = 0,01$).

Linderung der Symptome und Verbesserung des krankheitsspezifischen Gesundheitszustands

Atemnot und andere klinische Symptomatik: Für Duaklir Genuair wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Atemnot (gemessen anhand des Transitional Dyspnoea Index [TDI]) mit einer Verbesserung des TDI-Focal-Scores nach sechs Monaten um 1,29 Einheiten im Vergleich zu Placebo in der ACLIFORM-COPD-Studie ($p < 0,0001$) und um 1,44 Einheiten in der AUGMENT-Studie ($p < 0,0001$) festgestellt. Der prozentuale Anteil der Patienten mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen des TDI-Focal-Scores (definiert als Zunahme um mindestens eine Einheit) war sowohl in der Studie ACLIFORM-COPD (64,8 % vs. 45,5 %; $p < 0,001$) als auch in der Studie AUGMENT (58,1 % vs. 36,6 %; $p < 0,0001$) mit Duaklir Genuair höher als mit Placebo.

Die gepoolte Auswertung dieser zwei Studien zeigte, dass Duaklir Genuair mit einer statistisch signifikant größeren Verbesserung des fokalen TDI-Focal-Scores gegenüber Acilidium (0,4 Einheiten, $p = 0,016$) oder Formoterol (0,5 Einheiten, $p = 0,009$) einhergeht. Außerdem erreichte bei Behandlung mit Duaklir Genuair ein höherer Prozentsatz der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung des TDI-Focal-Scores sowohl im Vergleich zu Acilidium als auch zu Formoterol (61,9 % vs. 55,7 % bzw. 57,0 %; $p = 0,056$ bzw. $p = 0,100$).

Duaklir Genuair führte gegenüber Placebo, Acilidium und Formoterol zu einer Verbesserung der täglichen COPD-Symptome wie „Atemnot“, „Brustkorbeschwerden“, „Husten und Sputum“ (gemessen als E-RS-Gesamtscore) sowie der gesamten nächtlichen Symptome, der gesamten frühmorgendlichen Symptome und der Symptome, die morgendliche Aktivitäten behindern. Diese Verbesserungen waren jedoch nicht immer statistisch signifikant. Acilidium/Formoterol reduzierte die durchschnittliche Anzahl des nächtlichen Erwachens aufgrund von COPD nicht statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo oder Formoterol.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit Hilfe des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) konnte in der AUGMENT-Studie nachgewiesen werden, mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo um -4,35 Einheiten ($p < 0,0001$). Der prozentuale Anteil der Patienten in der AUGMENT-Studie, die eine klinisch bedeutsame Verbesserung des SGRQ-Gesamt-

scores gegenüber der Baseline (definiert als eine Abnahme um mindestens vier Einheiten) erreichte, war mit Duaklir Genuair höher als mit Placebo (58,2 % vs. 38,7 %; $p < 0,001$). In der Studie ACLIFORM-COPD sank der SGRQ-Gesamtscore im Vergleich zu Placebo jedoch auf Grund eines unerwartet starken Ansprechens auf Placebo ($p = 0,598$) nur geringfügig, und der prozentuale Anteil der Patienten, die klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber der Baseline erreichten, lag bei 55,3 % mit Duaklir Genuair und bei 53,2 % mit Placebo ($p = 0,669$).

In der gepoolten Analyse dieser beiden Studien zeigte sich, dass Duaklir Genuair eine stärkere Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber Formoterol ($-1,7$ Einheiten; $p = 0,018$) oder Acilidinium ($-0,79$ Einheiten, $p = 0,273$) bewirkte. Außerdem erreichte bei Behandlung mit Duaklir Genuair ein höherer Prozentsatz der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores sowohl im Vergleich zu Acilidinium als auch zu Formoterol (56,6 % vs. 53,9 % bzw. 52,2 %; $p = 0,603$ bzw. $p = 0,270$).

Reduzierung der COPD-Exazerbationen

Gepoolte Wirksamkeitsanalysen der zwei sechsmonatigen Phase-III-Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduzierung der Häufigkeit mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen (die eine Behandlung mit Antibiotika oder Kortikosteroiden oder eine Krankenhauseinweisung erforderten) von 29 % für Duaklir Genuair im Vergleich zu Placebo (Häufigkeit pro Patient pro Jahr: 0,29 vs. 0,42; $p = 0,036$).

Außerdem bewirkte Duaklir Genuair eine gegenüber Placebo statistisch signifikante Verzögerung der Zeitdauer bis zur ersten mittelschweren bis schweren Exazerbation (Hazard Ratio = 0,70; $p = 0,027$).

Einsatz von Notfallmedikation

Duaklir Genuair bewirkte eine weniger häufige Anwendung von Notfallmedikation über eine Dauer von 6 Monaten im Vergleich zu Placebo (Reduktion um 0,9 Sprühstöße pro Tag [$p < 0,0001$]), Acilidinium (Reduktion um 0,4 Sprühstöße pro Tag [$p < 0,001$]) sowie Formoterol (Reduktion um 0,2 Sprühstöße pro Tag [$p = 0,062$]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Duaklir 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

Bei kombinierter Inhalation von Acilidinium und Formoterol ergaben sich für die einzelnen Bestandteile keine relevanten pharmakokinetischen Unterschiede gegenüber alleiniger Anwendung.

Resorption

Nach Inhalation einer Einzeldosis Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm wurden Acilidinium und Formoterol rasch ins Plasma resorbiert und erreichten bei gesunden Probanden Spitzenplasmakonzentra-

tionen innerhalb von fünf Minuten und bei COPD-Patienten innerhalb von 24 Minuten. Bei COPD-Patienten, die während 5 Tagen zweimal täglich mit Duaklir Genuair behandelt wurden, wurden die Spitzenplasmakonzentrationen von Acilidinium und Formoterol im Steady-State innerhalb von fünf Minuten nach der Inhalation erreicht und betrugen 128 pg/ml bzw. 17 pg/ml.

Verteilung

Die Deposition von über den Genuair-Inhalator inhaliertem Acilidinium in der Lunge beträgt durchschnittlich ca. 30 % der abgemessenen Dosis. Die *in vitro* festgestellte Plasmaproteinbindung von Acilidinium entspricht aufgrund seiner raschen Hydrolyse im Plasma höchstwahrscheinlich der Proteinbindung der entsprechenden Metaboliten; für den Karbonsäure-Metaboliten betrug die Plasmaproteinbindung 87 % und für den Alkohol-Metaboliten 15 %. Das wichtigste Plasmaprotein, das Acilidinium bindet, ist Albumin.

Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt zwischen 61 % und 64 % (davon fallen 34 % vor allem auf Albumin). In dem bei therapeutischen Dosen erreichten Konzentrationsbereich werden die Bindungsstellen nicht gesättigt.

Biotransformation

Acilidinium wird rasch und weitgehend in seine pharmakologisch unwirksamen Alkohol- und Karbonsäure-Derivate hydrolysiert. Nach der Inhalation sind die Plasmaspiegel des Säure-Metaboliten ca. 100-mal höher als diejenigen des Alkohol-Metaboliten und des unveränderten Wirkstoffs.

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

Die Biotransformation über CYP450-Enzyme spielt in der gesamten metabolischen Clearance von Acilidinium eine untergeordnete Rolle.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Acilidinium in der therapeutischen Dosierung bzw. seine Metaboliten keines der Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyme hemmen oder anregen und auch keine Esterasen (Carboxylesterase, Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase) hemmen. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Acilidinium oder seine Metaboliten keine Substrate oder Inhibitoren von P-Glykoprotein sind.

Formoterol wird primär durch Metabolisierung eliminiert. Der wichtigste Stoffwechselweg ist die direkte Glucuronidierung; ein weiterer Stoffwechselweg ist die O-Demethylierung, gefolgt von Glucuronid-Konjugation. Die O-Demethylierung von Formoterol erfolgt unter Beteiligung der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 und CYP2A6. In therapeutisch relevanten Konzentrationen bewirkt Formoterol keine Hemmung von CYP450-Enzymen.

Elimination

Nach Inhalation von Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm wurden für Acilidinium und Formoterol terminale Eliminationshalbwertszeiten von etwa 5 Std. bzw. 8 Std. beobachtet.

Nach der intravenösen Anwendung von 400 Mikrogramm radioaktiv markiertem Acilidinium bei gesunden Probanden wurde ca. 1 % der Dosis als unverändertes Acilidiniumbromid im Urin ausgeschieden. Bis zu 65 % der Dosis wurden in Form von Metaboliten im Urin und bis zu 33 % in Form von Metaboliten fäkal ausgeschieden.

Nach der Inhalation von 200 Mikrogramm und 400 Mikrogramm Acilidinium durch gesunde Probanden bzw. COPD-Patienten war die Urinausscheidung von unverändertem Acilidinium mit ca. 0,1 % der angewendeten Dosis sehr gering, was darauf hinweist, dass die renale Clearance bei der gesamten Clearance von Acilidinium aus dem Plasma eine untergeordnete Rolle spielt.

Der Großteil einer Formoterol-Dosis wird in der Leber verstoffwechselt, gefolgt von Ausscheidung über die Nieren. Nach Inhalation werden 6–9 % der abgegebenen Dosis im Urin unverändert oder als direkte Konjugate von Formoterol ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Acilidinium/Formoterol bei älteren Patienten durchgeführt. Da weder bei Arzneimitteln, die Acilidinium enthalten, noch bei solchen, die Formoterol enthalten, Anpassungen der Dosierung bei älteren Patienten erforderlich sind, sind auch für die Anwendung von Acilidinium/Formoterol bei älteren Patienten keine Anpassungen der Dosierung indiziert.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine Daten speziell zur Anwendung von Acilidinium/Formoterol bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen vor. Da weder bei Arzneimitteln, die Acilidinium enthalten, noch bei solchen, die Formoterol enthalten, Anpassungen der Dosierung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen erforderlich sind, sind auch für die Anwendung von Acilidinium/Formoterol bei solchen Patienten keine Anpassungen der Dosierung indiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kancerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen bei der Anwendung von Acilidinium und Formoterol erkennen.

Die in präklinischen Studien aufgetretenen Wirkungen von Acilidinium bezüglich Reproduktionstoxizität (fetotoxische Wirkungen) und Fertilität (leichte Abnahme der Empfängnisrate und Anzahl der Gelbkörper, Prä- und Postimplantationsverluste) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die als ausreichend über der maximalen

humantherapeutischen Exposition liegend angesehen werden. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

Formoterol führte bei Ratten mit hoher systemischer Formoterol-Exposition sowohl zu reduzierter Fertilität (Implantationsverluste) als auch zu einer Abnahme frühen postnatalen Überlebens und des Geburtsgewichts. Bei Ratten und Mäusen wurde eine leichte Zunahme der Inzidenz von Leiomyomen des Uterus beobachtet, eine Wirkung wird bei Nagern als Klasseneffekt nach Langzeitexposition gegenüber hohen Dosierungen von β_2 -Adrenorezeptoragonisten angesehen.

In präklinischen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Acilidium/Formoterol auf kardiovaskuläre Parameter zeigten eine erhöhte Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen bei Expositionen, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet. Diese Wirkungen sind bekannte, bei β_2 -Agonisten beobachtete, übersteigerte pharmakologische Reaktionen.

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 60 Tage verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur 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 Genuair-Inhalator ist ein Multikomponentenprodukt aus Kunststoff [Polykarbonat, Poly(acrylnitril-co-butadien-co-styrol), Paraformaldehyd, Poly(butan-1,4-diol/terephthalat), Polypropylen, Polystyrol] und rostfreiem Stahl. Er ist weiß mit einem integrierten Dosisanzeiger und einer orangefarbenen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren orangefarbenen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator ist zusammen mit einem Trockenmittel enthaltenden Beutel in einen Aluminiumlaminat-Schutzbeutel eingeschiegelt, 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 siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/964/001
EU/1/14/964/002
EU/1/14/964/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2017

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

Packungen mit einem Inhalator mit 60 Dosen [N 2].

Packungen 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:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt