

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bretaris 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 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 integriertem Dosisanzeiger 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 Mikrogramm 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 Bretaris Genuair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in der Indikation COPD.

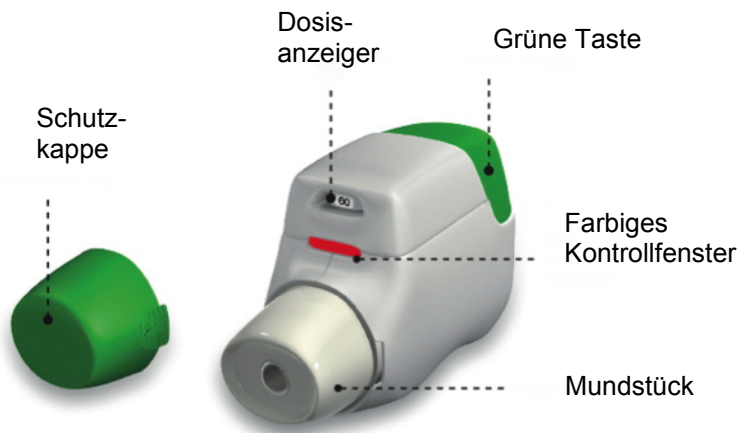
Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Patienten sollten in die korrekte Anwendung des Produkts eingewiesen werden.

Bedienungsanleitung:

Machen Sie sich mit dem Bretaris Genuair Inhalator vertraut:



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

Wie ist Bretaris 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 ganz hinunter und **LASSEN** Sie diese anschließend **LOS** (siehe Abb. 3 und 4).

HALTEN SIE DIE GRÜNE TASTE NICHT WEITER GEDRÜCKT!

DRÜCKEN Sie die grüne Taste ganz hinunter

LASSEN Sie die grüne Taste **LOS**

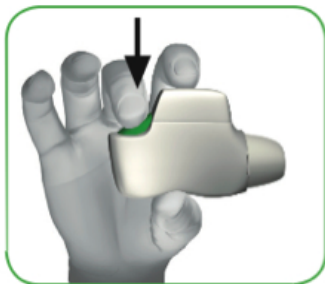


ABBILDUNG 3



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: 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!

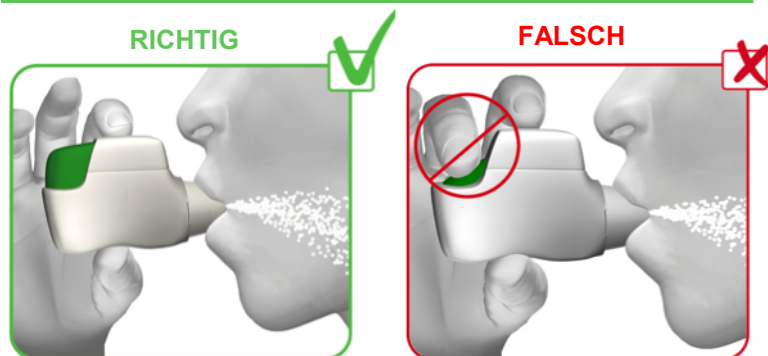


ABBILDUNG 6

- 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 individuell einen leicht süßen oder etwas bitteren Geschmack oder ein körniges Gefühl im Mund wahr, während sie das Arzneimittel inhalieren. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis, falls Sie nach der Inhalation keinen Geschmack bemerken oder Sie nichts spüren.

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).

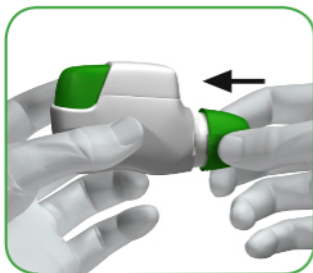


ABBILDUNG 8

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 30 oder 60 Dosen, je nach Packungsgröße.
- 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.

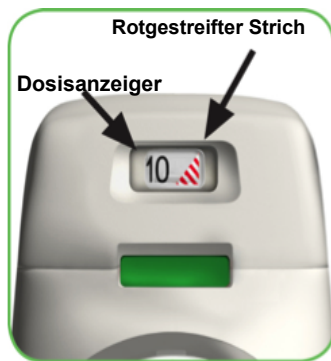


ABBILDUNG A

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.

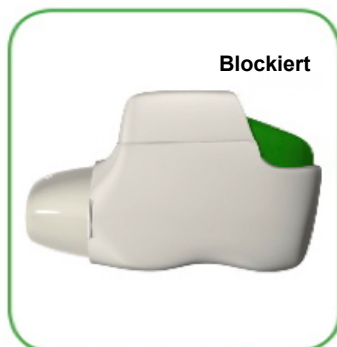


ABBILDUNG B

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Acridiniumbromid 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:

Aclidiniumbromid 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 Aclidiniumbromid 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. 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 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). Solche Patienten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, da der anticholinerge Wirkmechanismus eine Auswirkung auf diese Erkrankungen haben kann.

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 Aclidiniumbromid 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, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Obwohl es keine formalen *In-vivo*-Studien über Arzneimittelwechselwirkungen gibt, wurde inhaliertes Aclidiniumbromid 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 Aclidiniumbromid bzw. die Metaboliten von Aclidiniumbromid 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 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 Acridiniumbromid/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Tierexperimentelle Studien haben die Ausscheidung von geringen Mengen Acridiniumbromid/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 Acridiniumbromid-Dosen gezeigt, als jene, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3). Es gilt als unwahrscheinlich, dass Acridiniumbromid bei Anwendung in der empfohlenen Dosis die Fertilität bei Menschen beeinflusst.

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

Acridiniumbromid 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 Acridiniumbromid (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.

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	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sinusitis	Häufig
	Nasopharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Selten
	Angioödem	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
	Kopfschmerzen	Häufig
Augenerkrankungen	Schwindelgefühl	Gelegentlich
	Verschwommene Sicht	Gelegentlich
Herzerkrankungen	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

* Das Auftreten von Übelkeit in klinischen Studien war mit Acclidiniumbromid geringer als mit Placebo (43,9 bzw. 48,3 pro 1000 Patientenjahre)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 täglich 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

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. Inhalierendes 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 Bretaris 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 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 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 Bretaris Genuair wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.

Krankheitsspezifischer Gesundheitszustand und symptomatische Verbesserungen

Bretaris 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 Bretaris Genuair erzielt wurde.

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.

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

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%iges 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%iges KI=0,321, 0,072; p=0,002]; Residualvolumen [RV]=0,238 l [95%iges KI=0,396, 0,079; p=0,004]) und verbesserte auch die inspiratorische Kapazität morgens vor der Dosisverabreichung (um 0,078 l; 95%iges KI=0,01, 0,145; p=0,025) und reduzierte die Dyspnoe bei Belastung (Borg-Skala) (um 0,63 Borg-Einheiten; 95%iges 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

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 *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 Karbonsäuremetaboliten und 15 % für den Alkoholmetaboliten. Acclidiniumbromid bindet hauptsächlich an das Plasmaprotein Albumin.

Biotransformation

Acclidiniumbromid 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 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 Stoffwechsel-Clearance 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 bzw. 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 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.

Ethnische Zugehörigkeit

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

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang

Da Acridiniumbromid 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 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 NOEL (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-diylterephthalat), Polypropylen, Polystyrol und rostfreiem Stahl. Er ist weiß mit einem integrierten Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbarer 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, siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

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

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. Nacional II, Km. 593
08740 Sant Andreu de la Barca
Barcelona
Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

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

- **VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

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

Beschreibung	Fällig am
Post-Authorisation Safety (PAS) Kohortenstudie für inhaliertes Acridiniumbromid und das Risiko ausgewählter kardiovaskulärer Endpunkte. Die vollständigen Studienprotokolle müssen vor Beginn der Studie, bevor das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, dem CHMP zur Prüfung vorgelegt werden.	PASS beginnt, wenn 2.000 Verschreibungen in der Datenbank definiert sind.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bretaris Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Aclidinium (Aclidiniumbromid)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 322 Mikrogramm Aclidinium (als 375 Mikrogramm Aclidiniumbromid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Inhalator mit 30 Dosen
1 Inhalator mit 60 Dosen
3 Inhalatoren mit jeweils 60 Dosen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 90 Tage verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/781/001 30 Dosen
EU/1/12/781/002 60 Dosen
EU/1/12/781/003 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Dosen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

bretaris genuair

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett des Inhalators

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

Bretaris Genuair 322 µg Pulver zur Inhalation
Acidinium (Acidiniumbromid)
Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 90 Tage verwenden.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 Dosen
60 Dosen

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Bretaris Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation Aclidinium (Aclidiniumbromid)

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bretaris Genuair und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bretaris Genuair beachten?
3. Wie ist Bretaris Genuair anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bretaris Genuair aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Der Genuair-Inhalator: Bedienungsanleitung

1. Was ist Bretaris Genuair und wofür wird es angewendet?

Was ist Bretaris Genuair?

Der Wirkstoff von Bretaris Genuair ist Aclidiniumbromid, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln mit der Bezeichnung Bronchodilatoren gehört. Bronchodilatoren entspannen die Atemwegsmuskulatur und helfen dabei, die Atemwege offen zu halten. Bretaris Genuair ist ein Inhalator mit Trockenpulver. Das Arzneimittel wird mit Ihrem Atem direkt in Ihre Lungen befördert. Dies erleichtert Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) das Atmen.

Wofür wird Bretaris Genuair angewendet?

Bretaris Genuair wird angewendet, um die Öffnung der Atemwege zu unterstützen und die Symptome einer COPD zu lindern. COPD ist eine ernste, chronische Lungenerkrankung, die gekennzeichnet ist durch Schwierigkeiten beim Atmen. Die regelmäßige Anwendung von Bretaris Genuair kann Ihnen helfen, wenn Sie an ständiger Atemnot im Zusammenhang mit Ihrer Krankheit leiden, und wird Ihnen dabei helfen, die Auswirkungen der Krankheit auf Ihr Alltagsleben zu minimieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bretaris Genuair beachten?

Bretaris Genuair darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aclidiniumbromid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Bretaris Genuair anwenden,

- wenn Sie in der letzten Zeit Herzprobleme hatten.
- wenn Sie Farbringe rund um Lichter oder farbige Bilder sehen (Glaukom).
- wenn Sie eine vergrößerte Prostata, Beschwerden beim Harnlassen oder eine Verengung der ableitenden Harnwege haben.

Bretaris Genuair wird eingesetzt zur Dauertherapie und sollte nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Atemnot oder Keuchen angewendet werden. Wenn sich Ihre COPD-Symptome (Atemnot, Keuchen, Husten) nicht verbessern oder sich sogar verschlechtern, wenden Sie sich so bald wie möglich um Rat an Ihren Arzt.

Mundtrockenheit, wie sie im Zusammenhang mit Arzneimitteln wie Bretaris Genuair beobachtet wurde, kann nach der Anwendung Ihres Arzneimittels über einen längeren Zeitraum zu Karies führen. Achten Sie deshalb auf sorgfältige Zahnhygiene.

Brechen Sie die Anwendung von Bretaris Genuair ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf,

- wenn Sie unmittelbar nach der Anwendung des Arzneimittels ein Engegefühl in der Brust verspüren oder an Husten, Keuchen oder Atemnot leiden. Dies könnten Hinweise auf eine Erkrankung mit dem Namen Bronchospasmus sein.

Kinder und Jugendliche

Bretaris Genuair ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Anwendung von Bretaris Genuair zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ähnliche Arzneimittel für Atemprobleme, wie z. B. Arzneimittel, die Tiotropium oder Ipratropium enthalten, angewendet haben oder zurzeit anwenden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind. Die Anwendung von Bretaris Genuair zusammen mit diesen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten Bretaris Genuair nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder Ihr Kind stillen, außer auf Anweisung Ihres Arztes.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bretaris Genuair kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dieses Arzneimittel kann Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Verschwommensehen verursachen. Sollten Sie von einer dieser Nebenwirkungen betroffen sein, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis die Kopfschmerzen abgeklungen sind, das Schwindelgefühl vergangen ist und sich Ihre Sehfähigkeit wieder normalisiert hat.

Bretaris Genuair enthält Lactose

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

3. Wie ist Bretaris Genuair anzuwenden?

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

Die empfohlene Dosis beträgt eine Inhalation zweimal täglich: einmal morgens und einmal abends. Die Wirkung von Bretaris Genuair hält 12 Stunden an; deshalb sollten Sie versuchen, den Bretaris Genuair-Inhalator morgens und abends immer zur selben Zeit anzuwenden. Dadurch stellen Sie sicher, dass sich immer genügend Arzneimittel in Ihrem Körper befindet, um Ihnen Tag und Nacht ein leichteres Atmen zu ermöglichen. Dies wird Ihnen auch dabei helfen, an die Anwendung zu denken.

Die empfohlene Dosis kann auch bei älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberproblemen angewendet werden. Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

COPD ist eine chronische Erkrankung; es wird deshalb empfohlen, dass Bretaris Genuair jeden Tag zweimal täglich angewendet wird und nicht nur beim Auftreten von Atemproblemen oder anderen Symptomen von COPD.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur Inhalation bestimmt.

Bitte entnehmen Sie Abschnitt 7 am Ende dieser Packungsbeilage, wie der Genuair-Inhalator anzuwenden ist. Wenn Sie nicht sicher sind, wie der Bretaris Genuair-Inhalator anzuwenden ist, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Sie können Bretaris Genuair jederzeit unabhängig von der Aufnahme von Nahrungsmitteln oder Getränken anwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Bretaris Genuair angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie eine größere Menge von Bretaris Genuair angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Bretaris Genuair vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis von Bretaris Genuair vergessen haben, inhalieren Sie diese, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch bald Zeit für die nächste Dosis ist, überspringen Sie die vergessene Anwendung.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Bretaris Genuair abbrechen

Dieses Arzneimittel ist zur Langzeitanwendung. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie bitte zuerst mit Ihrem Arzt, da sich Ihre Symptome verschlechtern könnten.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Selten können allergische Reaktionen auftreten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen). Brechen Sie die Anwendung des Arzneimittels ab und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Schwellungen an Gesicht, Hals, Lippen oder Zunge (mit oder ohne Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken), Schwindel oder Ohnmacht und/oder einem schnelleren Herzschlag kommt oder auf Ihrer Haut stark juckende Beulen erscheinen (Nesselausschlag), da dies Anzeichen für eine allergische Reaktion sein könnten.

Die folgenden Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Bretaris Genuair auftreten:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen
- Entzündung der Nasennebenhöhlen (Sinusitis)
- Erkältung (Nasopharyngitis)
- Husten
- Durchfall
- Übelkeit

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schwindelgefühl
- Mundtrockenheit
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Heiserkeit (Dysphonie)
- Schnellerer Herzschlag (Tachykardie)
- Herzklopfen (Palpitationen)
- Schwierigkeiten beim Harnlassen (Harnverhaltung)
- Verschwommensehen
- Hautausschlag
- Hautjucken

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Bretaris Genuair aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Inhalators und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 90 Tage verwenden.

Sie dürfen Bretaris Genuair nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Anzeichen von Manipulation aufweist.

Nach Anwendung der letzten Dosis muss der Inhalator entsorgt werden. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bretaris Genuair enthält

- Der Wirkstoff ist Aclidinium (als Aclidiniumbromid). Jede abgegebene Dosis enthält 322 Mikrogramm Aclidinium (als 375 Mikrogramm Aclidiniumbromid).
- Der sonstige Bestandteil ist: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „Bretaris Genuair enthält Lactose“).

Wie Bretaris Genuair aussieht und Inhalt der Packung

Bretaris Genuair ist ein weißes oder fast weißes Pulver.

Der Genuair-Inhalator ist weiß mit einem integrierten Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren grünen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator wird in einem Kunststoffbeutel geliefert.

Erhältliche Packungsgrößen:

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.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. Nacional II, Km. 593
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Spanien

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España
Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia
Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39- 050 971011

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România
Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

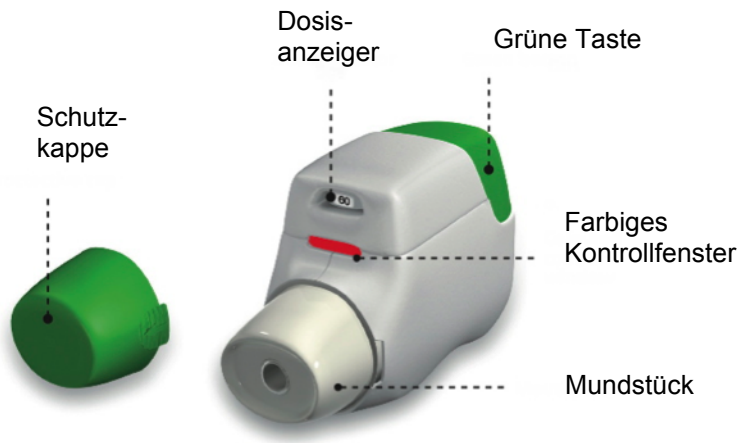
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

7. Der Genuair-Inhalator: Bedienungsanleitung

Dieser Abschnitt enthält Information darüber, wie der Genuair-Inhalator anzuwenden ist. Wenn Sie Fragen zur Anwendung des Inhalators haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Vor der Anwendung des Genuair-Inhalators lesen Sie die Bedienungsanleitung bitte vollständig durch.

Machen Sie sich mit dem Genuair-Inhalator vertraut: Nehmen Sie den Inhalator aus dem Beutel und machen Sie sich mit den einzelnen Teilen vertraut.



Wie ist Bretaris 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 verschlossenen Beutel am Einschnitt auf und entnehmen 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 ganz hinunter und **LASSEN** Sie diese anschließend **LOS** (siehe Abb. 3 und 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 zur Inhalation bereit 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: 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.



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 sicher zu gehen, 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 individuell einen leicht süßen oder etwas bitteren Geschmack im Mund oder ein körniges Gefühl wahr, während sie das Arzneimittel inhalieren. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis, falls Sie nach der Inhalation keinen Geschmack bemerken oder Sie nichts spüren.

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).

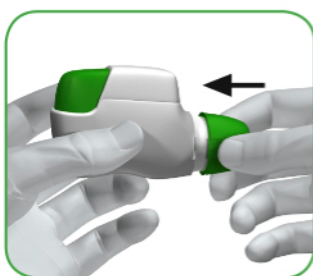


ABBILDUNG 8

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 30 oder 60 Dosen, je nach Packungsgröße.

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.

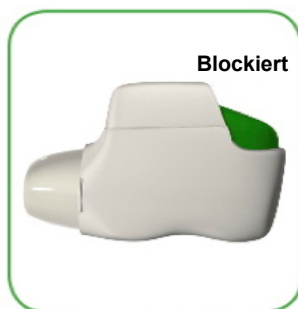


ABBILDUNG B