ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Aclidinium (als 396 Mikrogramm Aclidiniumbromid) und 11,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).
Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 Mikrogramm Aclidinium (als 400 Mikrogramm Aclidiniumbromid) 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 integrierter Dosisanzeige und einer orangen 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 beträgt eine Inhalation 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, da der Genuair-Inhalator möglicherweise anders funktioniert als die von den Patienten zuvor angewendeten Inhalatoren. Es ist wichtig, die Patienten anzuweisen, die Bedienungsanleitung in der Packungsbeilage zu lesen.
Vor der ersten Anwendung muss der verschlossene Beutel aufgerissen und der Inhalator entnommen werden. Der Beutel und das Trockenmittel sollten entsorgt werden.
Bedienungsanleitung, siehe Abschnitt 6.6.

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.

Paradoxer 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

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).

Herzrhythmusstörungen, einschließlich Vorhofflimmern und paroxysmaler Tachykardie, wurden nach der Gabe von Duaklir Genuair beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist Duaklir Genuair mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit anamnestisch bekannten Herzrhythmusstörungen oder Risikofaktoren für Herzrhythmusstörungen.

Systemische Wirkungen

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

Lactosegehalt

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Bronchodilatatoren, Methylxanthinen sowie oralen und inhalierten Steroiden angewendet, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen klinisch nachgewiesen werden konnten.

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 Arzneimittel 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.

Stoffwechselinteraktionen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Aclidinium 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).

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 Aclidinium 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 Aclidinium (und/oder seine Metaboliten) oder Formoterol in die Muttermilch sezerniert wird. Da Studien an Ratten die Ausscheidung geringer Mengen Aclidinium (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 jedmögliches 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 Aclidinium- 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 Verkehrstüchtigkeit 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 aus klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung vor.

Die mit der Anwendung von Duaklir Genuair verbundenen Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen seiner einzelnen Bestandteile. Da Duaklir Genuair die Wirkstoffe Aclidinium 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, oder auf Erfahrungen mit den Einzelwirkstoffen oder auf Ergebnissen von nach dem Inverkehrbringen durchgeführten Studien.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse		**Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis Harnwegsinfektionen Sinusitis Zahnabszesse	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Selten
	Angioödem Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen Angstzustände	Häufig
	Agitiertheit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel Tremor	Häufig
	Geschmacksstörung	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzrhythmusstörungen, einschließlich Vorhofflimmern und paroxysmaler Tachykardie Tachykardie Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG Palpitationen Angina pectoris	Gelegentlich

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Dysphonie Rachenreizung	Gelegentlich
	Bronchospasmen (einschließlich paradoxe)	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall Übelkeit Mundtrockenheit	Häufig
	Stomatitis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag Pruritus	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie Muskelkrämpfe	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	Gelegentlich
Untersuchungen	Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut	Häufig
	Blutdruckanstieg	Gelegentlich

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

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 Anzeichen 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 Bronchodilatatoren: Aclidinium 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.

Aclidiniumbromid 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 Aclidiniumbromid 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 Aclidinium die Symptome von COPD-Patienten lindert, deren krankheitsspezifischen Gesundheitszustand verbessert, die Exazerbationsrate reduziert und die Belastungstoleranz erhöht. Da Aclidiniumbromid 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 bedeutsame Verbesserungen der Lungenfunktion (gemessen am forcierten exspiratorischen Volumen in einer Sekunde [FEV_1]) 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 FEV_1) im Vergleich zur Baseline wurden ab dem ersten Tag (304 ml) nachgewiesen 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 Aclidinium, 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 FEV_1, 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 Aclidinium zur bronchodilatatorischen Wirkung von Duaklir Genuair das FEV_1 eine Stunde nach Anwendung und das FEV_1 vor Anwendung der Dosis (trough FEV_1) (im Vergleich zu Aclidinium 400 Mikrogramm bzw. Formoterol 12 Mikrogramm) als co-primäre Endpunkte definiert.

In der ACLIFORM-COPD-Studie bewirkte Duaklir Genuair eine Verbesserung des FEV_1 eine Stunde nach Anwendung von 299 ml bzw. 125 ml gegenüber Placebo bzw. Aclidinium (jeweils $p < 0{,}0001$) sowie eine Verbesserung des trough FEV_1 von 143 ml bzw. 85 ml gegenüber Placebo bzw. Formoterol (jeweils $p < 0{,}0001$). In der AUGMENT-Studie bewirkte Duaklir Genuair eine Verbesserung des FEV_1 eine Stunde nach Anwendung von 284 ml bzw. 108 ml gegenüber Placebo bzw. Aclidinium (jeweils $p < 0{,}0001$) sowie eine Verbesserung des trough FEV_1 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 Aclidinium (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 Aclidinium als auch zu Formoterol (61,9 % vs. 55,7 % bzw. 57,0 %; $p = 0{,}056$ bzw. $p = 0{,}100$).

Duaklir Genuair führte gegenüber Placebo, Aclidinium und Formoterol zu einer Verbesserung der täglichen COPD-Symptome wie „Atemnot“, „Brustkorbbeschwerden“, „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. Aclidinium/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-Gesamtscores 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 Aclidinium (-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 Aclidinium 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 [$p < 0,0001$]), Aclidinium (Reduktion um 0,4 Sprühstöße pro Tag [$p < 0,001$]) sowie Formoterol (Reduktion um 0,2 Sprühstöße pro Tag [$p = 0,062$]).

Lungenvolumen, Belastungsausdauer und körperliche Aktivität
Die Wirkung von Duaklir Genuair auf Lungenvolumen, Belastungsausdauer und körperliche Aktivität wurde in einer 8-wöchigen parallelen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinischen Studie bei COPD-Patienten mit Lungenüberblähung (funktionelle Residualkapazität [FRC] > 120 %) untersucht.

Nach 4-wöchiger Behandlung deutete Duaklir Genuair im Vergleich zu Placebo auf eine Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes hin, der Änderung der morgendlichen FRC vor Anwendung der Dosis (trough FRC) gegenüber dem Ausgangswert, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (-0,125 l; 95 %-KI = (-0,259; 0,010); $p = 0,069$*).

Duaklir Genuair zeigte 2-3 Stunden nach Anwendung Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bezüglich des Lungenvolumens (FRC = -0,366 l [95 %-KI = -0,515, -0,216; $p < 0,0001$]; Residualvolumen [RV] = -0,465 l [95 %-KI = -0,648, -0281; $p < 0,0001$]) und inspiratorische Kapazität [IC] = 0,293 l [95 %-KI = 0,208, 0,378; $p < 0,0001$]).

Duaklir Genuair zeigte ebenfalls Verbesserungen bezüglich der Belastungsausdauer im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen Behandlung (55 Sekunden [95 %-KI = 5,6, 104,8; $p = 0,0292$]; Baseline-Wert: 456 Sekunden).

Nach 4 Wochen Behandlung erhöhte Duaklir Genuair die Anzahl an Schritten pro Tag im Vergleich zu Placebo (731 Schritte pro Tag; 95 %-KI = 279, 1181; $p = 0,0016$) und reduzierte den Anteil an nicht aktiven Patienten (< 6000 Schritte pro Tag) [40,8 % vs. 54,5 %; $p = 0,0001$]. Verbesserungen im PROactive-Gesamtscore wurden bei Patienten beobachtet, die mit Duaklir Genuair behandelt wurden im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0002$).

Ein Verhaltensinterventionsprogramm wurde bei beiden Behandlungsarmen in den folgenden 4 Wochen zusätzlich durchgeführt. Die Anzahl an Schritten pro Tag in der Duaklir-Genuair-Behandlungsgruppe wurde aufrechterhalten und führte im Vergleich zu Placebo zu einem Behandlungseffekt von 510 Schritten pro Tag (p = 0,1588) und zu einer Reduktion des Anteils an nicht aktiven Patienten (< 6000 Schritte pro Tag) im Vergleich zu Placebo (41,5 % vs. 50,4 %; p = 0,1134).

*Da der primäre Endpunkt keine statistische Signifikanz erreichte, wurden alle p-Werte für die sekundären Endpunkte am nominalen Signifikanzniveau von 0,05 getestet; es kann kein statistischer Rückschluss gezogen werden.

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 Aclidinium 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 Aclidinium und Formoterol rasch ins Plasma resorbiert und erreichten bei gesunden Probanden Spitzenplasmakonzentrationen 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 Aclidinium 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 Aclidinium in der Lunge beträgt durchschnittlich ca. 30 % der abgemessenen Dosis. Die *in vitro* festgestellte Plasmaproteinbindung von Aclidinium 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 Aclidinium 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

Aclidinium 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 Aclidinium (<5 %) ergibt sich daraus, dass Aclidinium, 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 Aclidinium eine untergeordnete Rolle.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Aclidinium 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 Aclidinium 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 lag die anhand von Plasmaprobenahmen bis zu 24 Stunden nach Dosierung beobachtete terminale Eliminationshalbwertzeit für Aclidiniumbromid im Bereich von 11-33 Stunden und für Formoterol im Bereich von 12-18 Stunden.

Die mittleren effektiven Halbwertszeiten*, die sowohl für Aclidinium als auch Formoterol beobachtet wurden (basierend auf dem Kumulations-Verhältnis), betrugen ca. 10 Stunden.
**Halbwertszeit ist konsistent mit der Arzneimittelkumulation entsprechend eines bekannten Dosierungsschemas.*

Nach der intravenösen Anwendung von 400 Mikrogramm radioaktiv markiertem Aclidinium bei gesunden Probanden wurde ca. 1 % der Dosis als unverändertes Aclidiniumbromid 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 Aclidinium durch gesunde Probanden bzw. COPD-Patienten war die Urinausscheidung von unverändertem Aclidinium mit ca. 0,1 % der angewendeten Dosis sehr gering, was darauf hinweist, dass die renale Clearance bei der gesamten Clearance von Aclidinium 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 Aclidinium/Formoterol bei älteren Patienten durchgeführt. Da weder bei Arzneimitteln, die Aclidinium enthalten, noch bei solchen, die Formoterol enthalten, Anpassungen der Dosierung bei älteren Patienten erforderlich sind, sind auch für die Anwendung von Aclidinium/Formoterol bei älteren Patienten keine Anpassungen der Dosierung indiziert.

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

Leberfunktionsstörungen erforderlich sind, sind auch für die Anwendung von Aclidinium/Formoterol bei solchen Patienten keine Anpassungen der Dosierung indiziert.

Ethnische Zugehörigkeit
Nach wiederholten Inhalationen von Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm, war die systemische Exposition von Aclidinium und Formoterol, gemessen anhand der AUC, bei Patienten japanischer und kaukasischer Abstammung ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die in präklinischen Studien aufgetretenen Wirkungen von Aclidinium 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 Aclidinium/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-diylterephthalat), Polypropylen, Polystyrol] und rostfreiem Stahl. Er ist weiß mit einer integrierten Dosisanzeige und einer orangen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren orangen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator ist zusammen mit einem Kieselgel als Trockenmittel enthaltenden Beutel in einen Aluminiumlaminat-Schutzbeutel eingesiegelt, der sich in einem Umkarton befindet.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Bedienungsanleitung

Erste Schritte

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

Machen Sie sich mit den einzelnen Teilen Ihres Genuair-Inhalators vertraut.

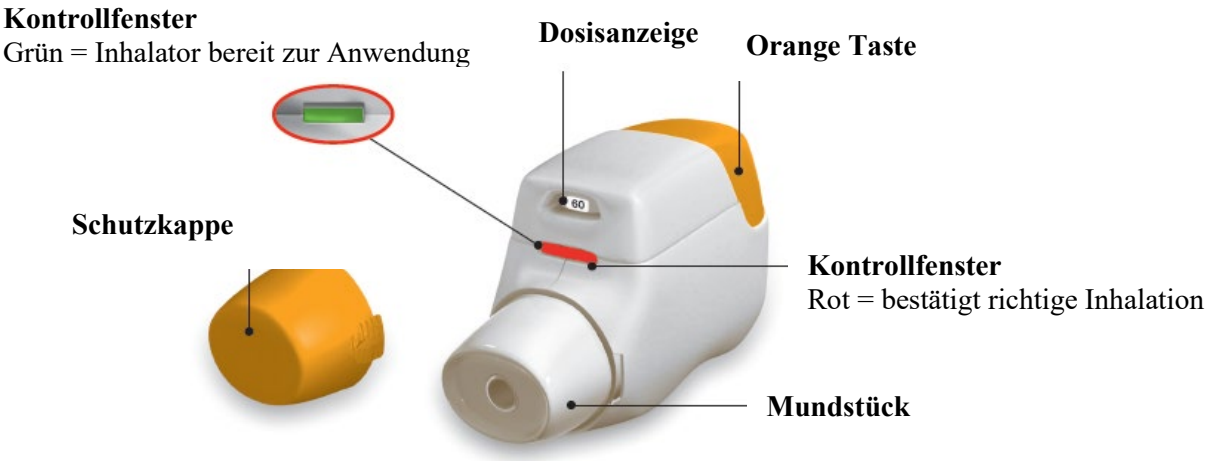

Abbildung A

Vor der Anwendung:

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

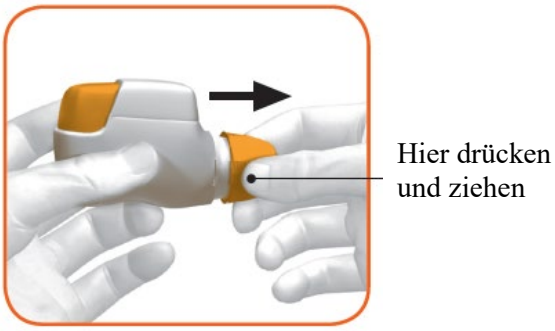

Abbildung B

SCHRITT 1: Bereiten Sie Ihre Dosis vor

1.1 Schauen Sie in die Öffnung des Mundstücks und vergewissern Sie sich, dass sie durch nichts verstopft ist (Abbildung C).

1.2 Prüfen Sie das Kontrollfenster (es sollte rot sein, Abbildung C).

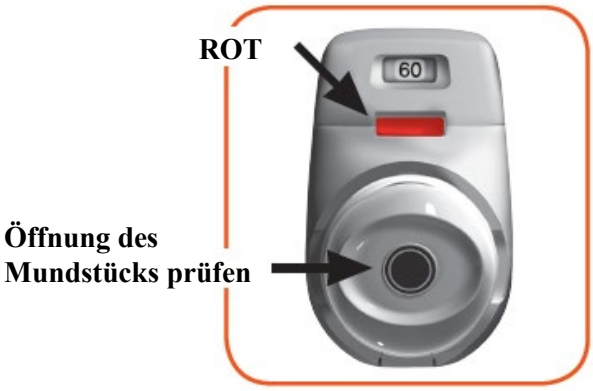

Abbildung C

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

Abbildung D

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

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

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

1.5 Lassen Sie die orange Taste los (Abbildung F).

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

Abbildung E

Abbildung F

Überprüfen Sie:

1.6 Vergewissern Sie sich, dass das Kontrollfenster nun grün ist (Abbildung G).

Ihr Arzneimittel kann nun inhaliert werden.

Gehen Sie zu „SCHRITT 2: Inhalation Ihres Arzneimittels“.

Abbildung G

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

Abbildung H

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

SCHRITT 2: Inhalation Ihres Arzneimittels

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

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

Abbildung I

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

Nicht die orange Taste während des Inhalierens gedrückt halten.

Abbildung J

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

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

2.4 Nehmen Sie den Inhalator aus Ihrem Mund.

2.5 Halten Sie Ihren Atem so lange wie möglich an.

2.6 Atmen Sie langsam und von Ihrem Inhalator weggerichtet aus.

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

Überprüfen Sie:

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

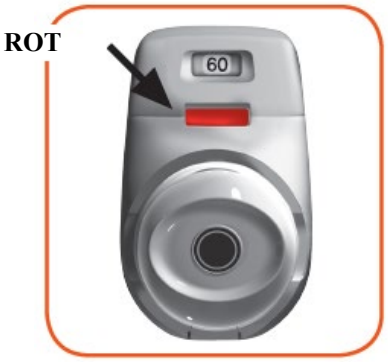

Abbildung K

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

Abbildung L

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

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

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

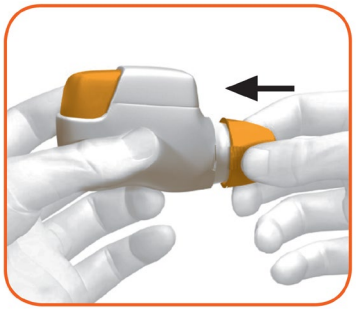

Abbildung M

Weitere Informationen:

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

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

Wie funktioniert die Dosisanzeige?

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

Wann benötigen Sie einen neuen Inhalator?

Sie sollten einen neuen Inhalator besorgen:

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

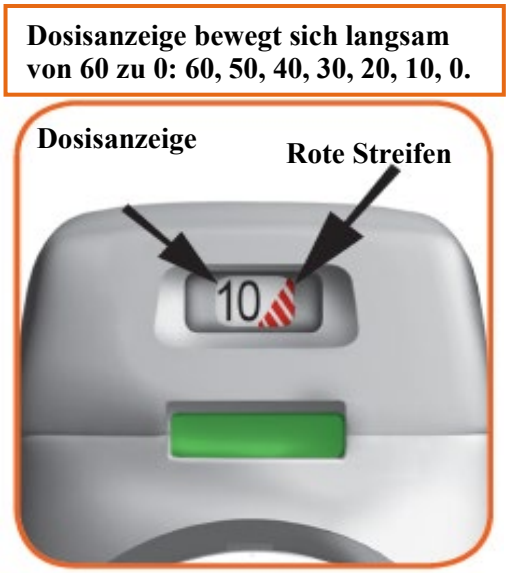

Abbildung N

Wie sehen Sie, dass Ihr Inhalator leer ist?

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

Abbildung O

Wie sollen Sie Ihren Inhalator reinigen?

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/964/001
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
Datum der letzten Verlängerung: 23. August 2019

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. de Martorell 41-61
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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

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

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Aclidinium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 340 Mikrogramm Aclidinium (als 396 Mikrogramm Aclidiniumbromid) und 11,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation
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 60 Tage verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

Covis (Covis logo)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/964/001	1 Inhalator mit 60 Dosen
EU/1/14/964/002	3 Inhalatoren mit jeweils 60 Dosen
EU/1/14/964/003	1 Inhalator mit 30 Dosen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

duaklir genuair

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

ALUMINIUMBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duaklir Genuair 340 Mikrogramm /12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Aclidinium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Covis (Covis logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 60 Tage verwenden.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

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

[Pfeil] Hier aufreißen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES INHALATORS

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

Duaklir Genuair 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation
Aclidinium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 60 Tage verwenden.
Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 Dosen
60 Dosen

6. WEITERE ANGABEN

Covis (Covis logo)

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Duaklir Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Aclidinium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

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

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

Was ist Duaklir Genuair?
Dieses Arzneimittel enthält zwei Wirkstoffe: Aclidinium und Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Beide gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Bronchodilatatoren bezeichnet werden. Bronchodilatatoren entspannen die Atemwegsmuskulatur, sodass sich Ihre Atemwege weiter öffnen können. Dadurch können Sie leichter atmen. Der Genuair-Inhalator transportiert die Wirkstoffe beim Einatmen direkt in Ihre Lungen.

Wofür wird Duaklir Genuair angewendet?
Duaklir Genuair wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit Schwierigkeiten beim Atmen, die durch eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) hervorgerufen werden. Bei der COPD sind die Atemwege und die Lungenbläschen geschädigt oder blockiert. Durch die Öffnung der Atemwege hilft das Arzneimittel, Beschwerden wie Kurzatmigkeit zu lindern. Die regelmäßige Anwendung von Duaklir Genuair wird die Auswirkungen der COPD auf Ihr Alltagsleben verringern.

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

Duaklir Genuair darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Aclidinium, Formoterolfumarat-Dihydrat 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 Duaklir Genuair anwenden, wenn folgende Erkrankungen/Beschwerden bei Ihnen vorliegen:
- Wenn Sie an Asthma leiden. Dieses Arzneimittel sollte nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.
- Wenn Sie Herzprobleme haben.
- Wenn Sie unter Epilepsie leiden.

- Wenn Sie Schilddrüsenprobleme haben (Schilddrüsenüberfunktion [Thyreotoxikose]).
- Wenn Sie einen Tumor in einer Ihrer Nebennieren haben (Phäochromozytom).
- Wenn Sie Schwierigkeiten beim Harnlassen oder Probleme aufgrund einer vergrößerten Prostata haben.
- Wenn Sie unter der Augenerkrankung Engwinkelglaukom leiden, die einen hohen Augeninnendruck verursacht.

Brechen Sie die Anwendung von Duaklir Genuair ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn folgende Probleme auftreten:
- Wenn Sie sofort nach der Anwendung des Arzneimittels ein plötzliches Engegefühl in der Brust, Husten, Keuchen oder Atemnot bekommen. Siehe Abschnitt 4.

Duaklir Genuair wird als Dauertherapie bei COPD eingesetzt. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Kurzatmigkeit oder Keuchen verwenden.

Falls Ihre üblichen COPD-Symptome (Kurzatmigkeit, Keuchen, Husten) sich während der Anwendung von Duaklir Genuair nicht bessern oder sogar verschlimmern, sollten Sie es trotzdem weiterhin anwenden, sich jedoch so bald wie möglich in ärztliche Behandlung begeben, weil Sie möglicherweise ein weiteres Arzneimittel benötigen.

Falls Sie Farbringe rund um Lichter oder Farberscheinungen sehen, Ihre Augen schmerzen oder Probleme bereiten oder Sie zeitweilig verschwommen sehen, suchen Sie möglichst schnell Ihren Arzt auf.

Im Zusammenhang mit Arzneimitteln wie Duaklir Genuair wurde Mundtrockenheit beobachtet. Langfristig kann Mundtrockenheit zu Karies führen. Es ist deshalb wichtig, dass Sie auf sorgfältige Zahnhygiene achten.

Kinder und Jugendliche
Duaklir Genuair ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

Anwendung von Duaklir Genuair zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Bei Anwendung von Duaklir Genuair zusammen mit anderen Arzneimitteln kann die Wirkung von Duaklir Genuair oder die Wirkung der anderen Arzneimittel verändert sein.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:
- alle Duaklir Genuair ähnlichen Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut senken. Dazu gehören:
  - über den Mund (oral) eingenommene Kortikosteroide (z. B. Prednisolon);
  - harntreibende Arzneimittel (Diuretika, z. B. Furosemid oder Hydrochlorothiazid);
  - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Atemproblemen (z. B. Theophyllin).
- Arzneimittel aus der Gruppe der Betablocker, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herzproblemen (z. B. Atenolol oder Propranolol) oder auch zur Behandlung der Augenerkrankung Glaukom (z. B. Timolol) eingesetzt werden können;
- Arzneimittel, die eine bestimmte Veränderung der elektrischen Aktivität Ihres Herzens mit der Bezeichnung „verlängertes QT-Intervall" (beobachtet im Elektrokardiogramm) verursachen können; dazu gehören zum Beispiel Arzneimittel zur Behandlung von:
  - Depressionen (wie z. B. Monoaminoxidase-Hemmer oder trizyklische Antidepressiva);
  - bakteriellen Infektionen (wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin)
  - allergischen Reaktionen (Antihistaminika).

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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Sie sollten Duaklir Genuair nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder Ihr Kind stillen, außer auf Anweisung Ihres Arztes.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist unwahrscheinlich, dass Duaklir Genuair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Bei einigen Patienten kann dieses Arzneimittel zu verschwommenem Sehen oder Schwindel führen. Sollte eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis der Schwindel vorüber ist und sich Ihre Sehfähigkeit wieder normalisiert hat.

Duaklir Genuair enthält Lactose
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte wenden Sie Duaklir 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 Duaklir 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 morgens und eine Inhalation abends.
- Sie können Duaklir Genuair jederzeit unabhängig von der Aufnahme von Nahrungsmitteln oder Getränken anwenden.
- Die Wirkung von Duaklir Genuair hält 12 Stunden an; deshalb sollten Sie versuchen, Duaklir Genuair morgens und abends immer zur gleichen 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. Die Anwendung des Arzneimittels zu regelmäßigen Zeiten 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. Bei diesen Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.
- Duaklir Genuair ist zur Inhalation.
- **Bedienungsanleitung:** Bitte entnehmen Sie der Bedienungsanleitung am Ende dieser Packungsbeilage, wie der Genuair-Inhalator anzuwenden ist. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie der Duaklir Genuair-Inhalator anzuwenden ist, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

COPD ist eine chronische Erkrankung; daher ist Duaklir Genuair für die Langzeitanwendung bestimmt. Das Arzneimittel muss jeden Tag zweimal täglich angewendet werden und nicht nur beim Auftreten von Atemproblemen oder anderen Symptomen von COPD.

Wenn Sie eine größere Menge von Duaklir Genuair angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie vermuten, mehr Duaklir Genuair inhaliert zu haben, als Sie sollten, treten mit größerer Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen auf, z. B. verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Zittern/Tremor, Kopfschmerzen, Herzklopfen oder erhöhter Blutdruck. Sie müssen daher in diesem Fall umgehend Ihren Arzt oder die nächste Notfallambulanz aufsuchen. Zeigen Sie dort die Duaklir-Genuair-Packung vor. Möglicherweise ist eine medizinische Betreuung notwendig.

Wenn Sie die Anwendung von Duaklir Genuair vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis von Duaklir Genuair vergessen haben, holen Sie diese so bald wie möglich nach und inhalieren Sie Ihre nächste Dosis dann zur üblichen Zeit. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Duaklir Genuair abbrechen
Dieses Arzneimittel ist zur Langzeitanwendung vorgesehen. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie bitte zuerst mit Ihrem Arzt, da sich Ihre Beschwerden 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.
Brechen Sie die Anwendung von Duaklir Genuair ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe, wenn Sie:

- Schwellungen an Gesicht, Hals, Lippen oder Zunge (mit oder ohne Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken), stark juckende Erhebungen auf der Haut (Nesselausschlag) bekommen. Hierbei kann es sich um Anzeichen einer allergischen Reaktion handeln. Die Häufigkeit dieser Reaktion ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

- ein Engegefühl in der Brust, Husten, Keuchen oder Kurzatmigkeit unmittelbar nach Anwendung des Arzneimittels bekommen. Dies können Anzeichen eines sogenannten „paradoxen Bronchospasmus" sein, wobei es sich um eine übermäßige und andauernde Verkrampfung der Atemwegsmuskulatur unmittelbar nach der Behandlung mit einem Bronchodilatator handelt. Diese Reaktion kann selten auftreten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegender Natur sein: Falls bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Muskelschwäche, Zuckungen und/oder Herzrhythmusstörungen, da dies Anzeichen eines Abfalls des Kaliumspiegels im Blut sein können.
- Müdigkeit, vermehrtes Durstgefühl und/oder häufigerer Harndrang als gewöhnlich, da dies Anzeichen eines Anstiegs Ihres Blutzuckerspiegels sein können.
- Herzklopfen, da dies ein Anzeichen eines übermäßig schnellen Herzschlags oder von Herzrhythmusstörungen sein kann.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Plötzliche Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwellungen an Zunge, Hals, Lippen oder Gesicht, Hautausschlag und/oder Juckreiz – dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion (Überempfindlichkeit) sein.

Andere Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Duaklir Genuair auftreten können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kombination von Halsschmerzen und laufender Nase – dies können Anzeichen einer Nasopharyngitis sein.
- Kopfschmerzen
- Schmerzhaftes und/oder häufiges Harnlassen – dies kann ein Anzeichen einer Harnwegsinfektion sein.
- Husten
- Durchfall
- Verstopfte oder laufende Nase und/oder Schmerzen oder ein Druckgefühl in Wangen oder Stirn – dies können Anzeichen einer Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis) sein.
- Schwindel
- Muskelkrämpfe
- Übelkeit
- Schlafstörungen

- Mundtrockenheit
- Muskelschmerzen
- Abszess (Infektion) des Gewebes um die Zahnwurzel
- Erhöhte Blutwerte eines in den Muskeln vorkommenden Eiweißes namens Kreatinphosphokinase
- Zittern/Tremor
- Angstzustände

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schneller Herzschlag (Tachykardie)
- Auffälliger oder unregelmäßiger Herzschlag (Herzrhythmusstörungen)
- Brustschmerzen oder Engegefühl in der Brust (Angina pectoris)
- Verschwommenes Sehen
- Veränderung des Klangs der Stimme (Dysphonie)
- Schwierigkeiten beim Harnlassen oder das Gefühl unvollständiger Blasenentleerung (Harnverhalt)
- Anormale Veränderung im Elektrokardiogramm, die als Verlängerung des QT-Intervalls bezeichnet wird und zu Herzrhythmusstörungen führen kann
- Geschmacksstörungen (Dysgeusie)
- Halsreizung
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Blutdruckanstieg
- Erregungszustand
- Ausschlag
- Juckreiz

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 Duaklir Genuair aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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.

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 60 Tage verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel 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 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 Duaklir Genuair enthält

- Die Wirkstoffe sind Aclidinium und Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).
  Jede abgegebene Dosis (Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 340 Mikrogramm Aclidinium (als 396 Mikrogramm Aclidiniumbromid) und 11,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).
- Der sonstige Bestandteil ist: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Duaklir Genuair enthält Lactose" für weitere Informationen).

Wie Duaklir Genuair aussieht und Inhalt der Packung

Duaklir Genuair ist ein weißes oder fast weißes Pulver zur Inhalation.
Der Genuair-Inhalator ist ein weißes Gerät mit einer integrierten Dosisanzeige und einer orangen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren orangen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator wird in einem versiegelten Aluminium-Schutzbeutel geliefert, der einen Beutel mit Trockenmittel enthält. Nach Entnahme des Inhalators aus dem Beutel, sollten der Beutel und das Trockenmittel entsorgt werden.

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

Hersteller
Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
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
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80013067

България
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 008002100654

Česká republika
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 800144474

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400

Lietuva
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 880000890

Luxembourg/Luxemburg
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80024119

Magyarország
Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0680021540

Malta
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010

Eesti
Covis Pharma Europe B.V
Tel: 8000100776

Ελλάδα
Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: +30 213 02 33 913

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 931 815 250

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004300

Ireland
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650

Italia
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 800168094

Κύπρος
Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: +30 213 02 33 913

Latvija
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80005962

Nederland
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203

Österreich
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0800006573

Polska
Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0800410175

Slovenija
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 080083003

Slovenská republika
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0800008203

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822

United Kingdom (Northern Ireland)
Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

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.

Bedienungsanleitung

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie der Genuair-Inhalator anzuwenden ist. Es ist wichtig, dass Sie diese Informationen lesen, da der Genuair-Inhalator möglicherweise anders funktioniert als die von Ihnen zuvor angewendeten Inhalatoren. Wenn Sie Fragen zur Anwendung des Inhalators haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Die Bedienungsanleitung ist in vier Abschnitte unterteilt:

- Erste Schritte
- Schritt 1: Bereiten Sie Ihre Dosis vor
- Schritt 2: Inhalation Ihres Arzneimittels
- Weitere Informationen

Erste Schritte

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

Machen Sie sich mit den einzelnen Teilen Ihres Genuair-Inhalators vertraut.

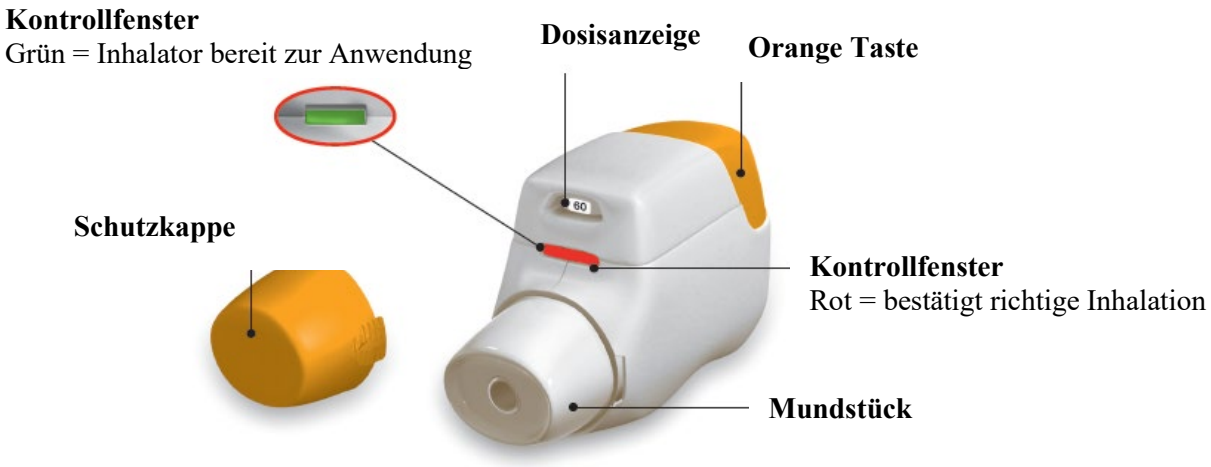

Abbildung A

Vor der Anwendung:

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

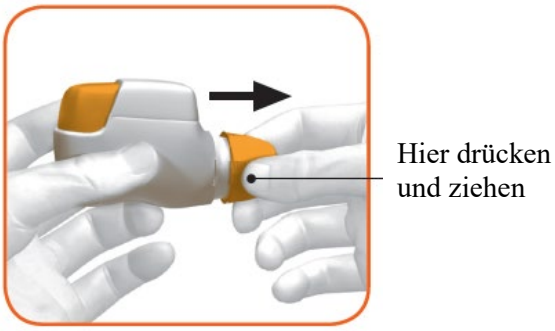

Abbildung B

SCHRITT 1: Bereiten Sie Ihre Dosis vor

1.1 Schauen Sie in die Öffnung des Mundstücks und vergewissern Sie sich, dass sie durch nichts verstopft ist (Abbildung C).

1.2 Prüfen Sie das Kontrollfenster (es sollte rot sein, Abbildung C).

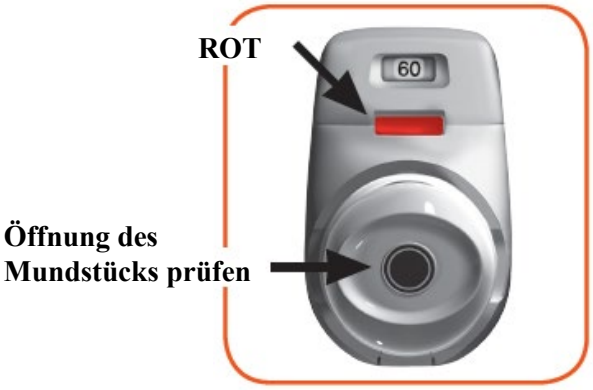

Abbildung C

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

Abbildung D

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

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

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

1.5 Lassen Sie die orange Taste los (Abbildung F).

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

Abbildung E **Abbildung F**

Überprüfen Sie:

1.6 Vergewissern Sie sich, dass das Kontrollfenster nun grün ist (Abbildung G).

Ihr Arzneimittel kann nun inhaliert werden.

Gehen Sie zu „SCHRITT 2: Inhalation Ihres Arzneimittels“.

Abbildung G

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

Abbildung H

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

SCHRITT 2: Inhalation Ihres Arzneimittels

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

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

Abbildung I

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

Nicht die orange Taste während des Inhalierens gedrückt halten.

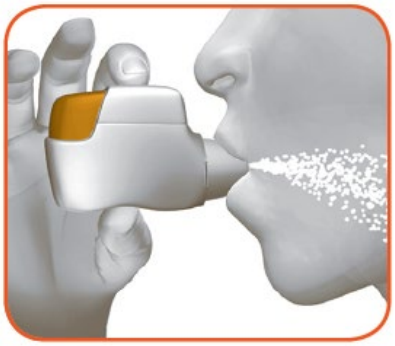

Abbildung J

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

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

2.4 Nehmen Sie den Inhalator aus Ihrem Mund.

2.5 Halten Sie Ihren Atem so lange wie möglich an.

2.6 Atmen Sie langsam und von Ihrem Inhalator weggerichtet aus.

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

Überprüfen Sie:

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

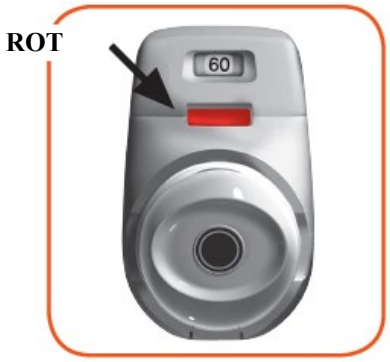

Abbildung K

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

Abbildung L

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

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

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

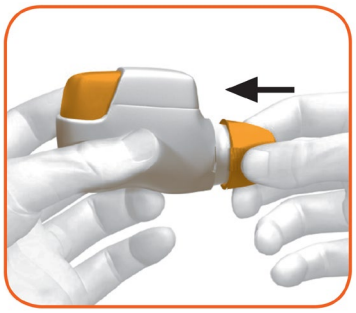

Abbildung M

Weitere Informationen

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

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

Wie funktioniert die Dosisanzeige?

- Die Dosisanzeige zeigt die Gesamtanzahl an Dosen an, die noch im Inhalator enthalten sind (Abbildung N).
- Vor der ersten Anwendung enthält jeder Inhalator mindestens 60 Dosen oder mindestens 30 Dosen, je nach Packungsgröße.

- Jedes Mal, wenn Sie eine Dosis laden, indem Sie die orange Taste drücken, bewegt sich die Dosisanzeige ein kleines Stück in Richtung der nächsten Nummer (50, 40, 30, 20, 10 oder 0).

Wann benötigen Sie einen neuen Inhalator?

Sie sollten einen neuen Inhalator besorgen:

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

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

Abbildung N

Wie sehen Sie, dass Ihr Inhalator leer ist?

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

Abbildung O

Wie sollen Sie Ihren Inhalator reinigen?

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

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

ANHANG IV

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts für den finalen Studienbericht zu der auferlegten nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) für das/die oben angegebene/n Arzneimittel zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Aclidinium das Risiko für Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern gegenüber langwirkenden Beta2-Agonisten (LABAs) und anderen langwirkenden Anticholinergika (LAMAs) erhöht. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse auch, dass Aclidinium/Formoterol FDC das Risiko für Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern gegenüber LABAs und anderen LAMA/LABA-Kombinationen erhöht. Daher war der PRAC in Anbetracht der vorliegenden Daten zu dem finalen PASS-Studienbericht der Ansicht, dass Änderungen an der Produktinformation gerechtfertigt sind.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für die Ergebnisse der Studie für das/die oben angegebene/n Arzneimittel der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels/dieser Arzneimittel, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Der CHMP nimmt die Position ein, dass die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des/der oben angegebenen Arzneimittel/s, geändert werden sollen.