

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Kapsel enthält 63 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 50 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 55 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 44 Mikrogramm Glycopyrronium.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 23,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation).

Transparente orangefarbene Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Die Kapseln sind schwarz bedruckt mit einem Balken, dem Produktcode „GPL50“ darüber und dem Firmenlogo () darunter.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Enurev Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem Enurev Breezhaler Inhalator.

Es wird empfohlen, Enurev Breezhaler jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist die nächste Dosis so bald wie möglich anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (ab 75 Jahren) kann Enurev Breezhaler in der empfohlenen Dosierung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann Enurev Breezhaler in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Enurev Breezhaler nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, da die systemische Exposition gegenüber Glycopyrronium in dieser Patientengruppe erhöht sein kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Leberfunktionsstörung

Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Studien vor. Glycopyrronium wird vorwiegend renal ausgeschieden, daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine wesentliche Erhöhung der Wirkstoffexposition zu erwarten. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Enurev Breezhaler bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) in der Indikation COPD.

### Art der Anwendung

Nur zur Inhalation.

Die Kapseln dürfen nur mit dem Enurev Breezhaler Inhalator angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung bei der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken anstatt es zu inhalieren.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Nicht zur Akuttherapie

Enurev Breezhaler ist zur einmal täglichen Anwendung als Langzeit-Erhaltungstherapie bestimmt und nicht zur Initialtherapie akuter Episoden von Bronchospasmen im Sinne einer Notfallmedikation.

### Überempfindlichkeit

Es wurde über plötzliche Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Verabreichung von Enurev Breezhaler berichtet. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, ein Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

### Paradoxe Bronchospasmus

In klinischen Studien mit Enurev Breezhaler wurden keine Fälle von paradoxem Bronchospasmus beobachtet. Unter anderen Inhalationstherapien sind jedoch paradoxe Bronchospasmen aufgetreten; diese können lebensbedrohlich sein. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

### Anticholinerge Wirkung

Enurev Breezhaler ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnverhalt nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.

Die Patienten sind über die Krankheitszeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufzuklären und anzuweisen, die Anwendung von Enurev Breezhaler sofort zu beenden und ärztliche Hilfe zu suchen, sobald sie eines dieser Krankheitszeichen oder Symptome bei sich bemerken.

#### Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition ( $AUC_{last}$ ) bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Enurev Breezhaler nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen.

#### Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte

Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode ( $>450 \text{ ms}$  für Männer oder  $>470 \text{ ms}$  für Frauen) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb die Erfahrungen mit diesen Patientengruppen limitiert sind. Enurev Breezhaler ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.

#### Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enurev Breezhaler nicht anwenden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von Enurev Breezhaler und anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln ist nicht untersucht worden und wird daher nicht empfohlen.

Obwohl keine formalen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, wurde Enurev Breezhaler ohne klinischen Nachweis von Arzneimittelwechselwirkungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die häufig bei der Behandlung von COPD eingesetzt werden, angewendet. Dazu gehören sympathomimetische Bronchodilatoren, Methylxanthine und orale sowie inhalative Steroide.

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden bewirkte Cimetidin – ein Inhibitor des organischen Kationentransports, der mutmaßlich an der renalen Ausscheidung von Glycopyrronium beteiligt ist – eine Erhöhung der Gesamtexposition ( $AUC$ ) von Glycopyrronium um 22 % und eine Verringerung der renalen Clearance um 23 %. Basierend auf dem Ausmaß dieser Veränderungen sind bei gleichzeitiger Anwendung von Glycopyrronium und Cimetidin oder anderen Inhibitoren des organischen Kationentransports keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Glycopyrronium und oral inhaliertem Indacaterol, einem  $\beta_2$ -adrenergen Agonisten, zeigte unter Steady-State-Bedingungen beider Wirkstoffe keinen wechselseitigen Einfluss auf die Pharmakokinetik der beiden Arzneimittel.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enurev Breezhaler bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Glycopyrronium ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrroniumbromid in die Muttermilch übergeht. Jedoch ging Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) in die Milch laktierender Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Glycopyrronium bei stillenden Frauen ist nur in Betracht

zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als alle eventuellen Risiken für den Säugling (siehe Abschnitt 5.3).

#### Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität und andere tierexperimentelle Daten geben keine Hinweise auf Bedenken hinsichtlich der männlichen oder weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Glycopyrronium hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste anticholinerge Nebenwirkung war Mundtrockenheit (2,4 %). Für die Mehrheit der gemeldeten Fälle von Mundtrockenheit wurde ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet und der Schweregrad als gering eingestuft. Schwerwiegende Fälle wurden nicht gemeldet.

Auch darüber hinaus wird das Sicherheitsprofil durch Symptome gekennzeichnet, die mit der anticholinergen Wirkung zusammenhängen, einschließlich Anzeichen für Harnverhalt, die gelegentlich auftraten. Gastrointestinale Auswirkungen, einschließlich Gastroenteritis und Dyspepsie, wurden ebenfalls beobachtet. Als Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der lokalen Verträglichkeit traten Reizungen im Rachenraum, Nasopharyngitis, Rhinitis und Sinusitis auf.

##### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in den ersten 6 Monaten zweier zusammengefasster pivotaler Phase-III-Studien von 6 bzw. 12 Monaten Dauer beobachtet wurden, sind nachstehend nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet aufgeführt (Tabelle 1). Innerhalb jeder Organsystemklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihres Schweregrades angegeben. Dabei basieren die jeweiligen Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen auf folgender Konvention: 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 ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

| <b>Nebenwirkungen</b>                          | <b>Häufigkeitskategorie</b> |
|------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                             |
| Nasopharyngitis <sup>1)</sup>                  | Häufig                      |
| Rhinitis                                       | Gelegentlich                |
| Zystitis                                       | Gelegentlich                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>           |                             |
| Überempfindlichkeit                            | Gelegentlich                |
| Angioödem <sup>2)</sup>                        | Gelegentlich                |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   |                             |
| Hyperglykämie                                  | Gelegentlich                |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>             |                             |
| Schlaflosigkeit                                | Häufig                      |

|                                                                     |               |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               |               |
| Kopfschmerzen <sup>3)</sup>                                         | Häufig        |
| Hypoästhesie                                                        | Gelegentlich  |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |               |
| Vorhofflimmern                                                      | Gelegentlich  |
| Palpitationen                                                       | Gelegentlich  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |               |
| Sinus-Sekretstauung                                                 | Gelegentlich  |
| Husten mit Auswurf                                                  | Gelegentlich  |
| Rachenreizung                                                       | Gelegentlich  |
| Epistaxis                                                           | Gelegentlich  |
| Dysphonie <sup>2)</sup>                                             | Gelegentlich  |
| Paradoxe Bronchospasmus <sup>2)</sup>                               | Nicht bekannt |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |               |
| Mundtrockenheit                                                     | Häufig        |
| Gastroenteritis                                                     | Häufig        |
| Übelkeit <sup>2)</sup>                                              | Gelegentlich  |
| Erbrechen <sup>1) 2)</sup>                                          | Gelegentlich  |
| Dyspepsie                                                           | Gelegentlich  |
| Karies                                                              | Gelegentlich  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |               |
| Ausschlag                                                           | Gelegentlich  |
| Pruritus <sup>2)</sup>                                              | Gelegentlich  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |               |
| Schmerzen des Bewegungsapparats <sup>1) 2)</sup>                    | Häufig        |
| Schmerz in einer Extremität                                         | Gelegentlich  |
| Brustschmerzen die Skelettmuskeln betreffend                        | Gelegentlich  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |               |
| Harnwegsinfektion <sup>3)</sup>                                     | Häufig        |
| Dysurie                                                             | Gelegentlich  |
| Harnretention                                                       | Gelegentlich  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |               |
| Ermüdung                                                            | Gelegentlich  |
| Asthenie                                                            | Gelegentlich  |

1) Nur in der 12-Monats-Datenbank häufiger unter Glycopyrronium als unter Placebo.

2) Nach der Markteinführung wurden Berichte in Verbindung mit der Anwendung von Enurev Breezhaler erhalten. Dies waren Spontanberichte aus einer Population unbekannter Größe und daher ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen oder den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zur Anwendung eines Arzneimittels zu erbringen. Daher wurde die Häufigkeit basierend auf den Daten klinischer Studien berechnet.

3) Nur bei älteren Patienten (>75 Jahre) häufiger beobachtet unter Glycopyrronium als unter Placebo.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In der zusammengefassten 6-Monats-Datenbank betrugen unter Enurev Breezhaler gegenüber Placebo die Häufigkeiten von Mundtrockenheit 2,2 % bzw. 1,1 %, von Insomnie 1,0 % bzw. 0,8 % und von Gastroenteritis 1,4 % bzw. 0,9 %.

Mundtrockenheit wurde vor allem während der ersten 4 Wochen der Behandlung beobachtet, dabei betrug die durchschnittliche Dauer bei der Mehrheit der Patienten 4 Wochen. In 40 % der Fälle hielten die Symptome jedoch über den gesamten Zeitraum von 6 Monaten an. Im 7. bis 12. Monat traten keine neuen Fälle von Mundtrockenheit auf.

### 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 Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Hohe Dosen von Glycopyrronium können zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen, für die eine symptomatische Behandlung angezeigt sein kann.

Eine akute Intoxikation nach versehentlicher oraler Einnahme der Enurev Breezhaler Kapseln ist unwahrscheinlich, da die orale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs gering ist (rund 5 %).

Der Spitzen-Plasmaspiegel und die systemische Gesamtexposition nach intravenöser Gabe von 150 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (entspricht 120 Mikrogramm Glycopyrronium) betrugen bei gesunden Probanden etwa das 50- bzw. 6-Fache der entsprechenden Steady-State-Werte der empfohlenen Dosis Enurev Breezhaler (44 Mikrogramm einmal täglich) und wurden gut vertragen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Anticholinergika, ATC-Code: R03BB06

#### Wirkmechanismus

Glycopyrronium ist ein inhalativer, langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (Anticholinergikum) zur einmal täglichen bronchialerweiternden Erhaltungstherapie bei COPD. Die parasympathischen Nervenbahnen sind der wichtigste Signalfpfad für die Bronchokonstriktion in den Atemwegen, und der cholinerge Tonus ist die maßgebliche reversible Komponente der Atemwegsobstruktion bei COPD. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht darauf, dass die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin auf die glatten Muskelzellen der Atemwege blockiert wird, wodurch die Atemwege geweitet werden.

Glycopyrroniumbromid ist ein hochaffiner Antagonist des Muskarinrezeptors. In Radioligand-Bindungsstudien wurde nachgewiesen, dass der Wirkstoff eine mehr als 4-fach erhöhte Selektivität für den menschlichen M3-Rezeptor im Vergleich zum menschlichen M2-Rezeptor besitzt.

Glycopyrroniumbromid hat einen schnellen Wirkungseintritt, der durch die beobachteten kinetischen Parameter der Rezeptor-Assoziation und -Dissoziation sowie den schnellen Wirkungseintritt nach Inhalation in klinischen Studien belegt ist.

Die lange Wirkungsdauer ist zum Teil auf die anhaltend hohe Wirkstoffkonzentration in der Lunge zurückzuführen, die sich in der verlängerten terminalen Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium nach Inhalation mit dem Enurev Breezhaler Inhalator im Vergleich zur Halbwertszeit nach intravenöser Anwendung widerspiegelt (siehe Abschnitt 5.2).

### Pharmakodynamische Wirkungen

Das klinische Entwicklungsprogramm der Phase III umfasste zwei Phase-III-Studien: eine 6-monatige placebokontrollierte Studie und eine 12-monatige placebo- und aktiv kontrollierte Studie (nicht verblindetes Tiotropium 18 Mikrogramm einmal täglich), beide mit Patienten mit klinisch diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer COPD.

#### *Auswirkungen auf die Lungenfunktion*

Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm einmal täglich bewirkte in mehreren klinischen Studien durchgängig statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEV<sub>1</sub>, forcierte Vitalkapazität, FVK und inspiratorische Kapazität, IK). In den Phase-III-Studien setzte die bronchodilatatorische Wirkung innerhalb von 5 Minuten nach der ersten Dosis ein und hielt ab der ersten Dosis über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall an. Eine Abschwächung der bronchodilatatorischen Wirkung mit der Zeit war weder in der 6- noch in der 12-monatigen Studie zu beobachten. Das Ausmaß des Effekts war abhängig vom ursprünglichen Grad der Reversibilität der Atemwegseinschränkung (diese wurde durch Gabe eines kurzwirksamen bronchialerweiternden Muskarinantagonisten getestet): Patienten mit dem geringsten ursprünglichen Grad der Reversibilität (<5 %) zeigten im Allgemeinen eine geringere bronchodilatatorische Reaktion als Patienten mit einem ursprünglich höheren Grad der Reversibilität (≥5 %). Nach 12 Wochen (primärer Endpunkt) bewirkte Enurev Breezhaler im Vergleich zu Placebo (beide  $p < 0,05$ ) eine Erhöhung des Trough-FEV<sub>1</sub> um 72 ml bei Patienten mit dem geringsten Grad der Reversibilität (<5 %) und um 113 ml bei Patienten mit einem höheren ursprünglichen Grad der Reversibilität (≥5 %).

In der 6-monatigen Studie bewirkte Enurev Breezhaler nach der ersten Dosis 5 Minuten nach der Anwendung einen Anstieg des FEV<sub>1</sub> um 93 ml und nach 15 Minuten um 144 ml gegenüber Placebo (beide  $p < 0,001$ ). In der 12-monatigen Studie betrug die Verbesserung 87 ml nach 5 Minuten und 143 ml nach 15 Minuten (beide  $p < 0,001$ ). In der 12-monatigen Studie bewirkte Enurev Breezhaler in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung an Tag 1 und in Woche 26 statistisch signifikant bessere FEV<sub>1</sub>-Werte als Tiotropium. Des Weiteren waren die absoluten FEV<sub>1</sub>-Werte in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung in Woche 12 und Woche 52 höher als unter Tiotropium.

Die FEV<sub>1</sub>-Werte am Ende des Dosierungsintervalls (24 h nach der Anwendung) waren nach der ersten Anwendung ähnlich wie nach einjähriger Anwendung. Nach 12 Wochen (primärer Endpunkt) bewirkte Enurev Breezhaler im Vergleich zu Placebo in der 6-monatigen Studie eine Erhöhung des Trough-FEV<sub>1</sub> um 108 ml und in der 12-monatigen Studie um 97 ml (beide  $p < 0,001$ ). In der 12-monatigen Studie betrug die Verbesserung unter Tiotropium gegenüber Placebo 83 ml ( $p < 0,001$ ).

#### *Auswirkungen auf die Symptomatik*

Enurev Breezhaler bewirkte in der Dosierung von 44 Mikrogramm einmal täglich eine statistisch signifikante Besserung der Kurzatmigkeit, gemessen am TDI (Transitional Dyspnoea Index). In einer zusammengefassten Analyse der 6- und 12-monatigen pivotalen Studien sprach in Woche 26 ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten, die Enurev Breezhaler erhielten, mit einer Verbesserung des TDI-Focal-Scores um 1 Punkt oder mehr auf die Behandlung an als unter Placebo (58,4 % bzw. 46,4 %;  $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen der mit Tiotropium behandelten Patienten, von denen 53,4 % mit einer Verbesserung um 1 Punkt oder mehr auf die Behandlung ansprachen ( $p = 0,009$  im Vergleich zu Placebo).

Enurev Breezhaler einmal täglich hat gemäß Auswertungen des SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) außerdem statistisch signifikante Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt. In einer zusammengefassten Analyse der 6- und 12-monatigen pivotalen Studien sprach in Woche 26 ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten, die Enurev Breezhaler erhielten, mit einer Verbesserung des SGRQ-Scores um 4 Punkte oder mehr auf die Behandlung an als unter Placebo (57,8 % bzw. 47,6 %;  $p < 0,001$ ). Von den mit Tiotropium behandelten Patienten sprachen 61,0 % mit einer Verbesserung des SGRQ-Scores um 4 Punkte oder mehr auf die Behandlung an ( $p = 0,004$  im Vergleich zu Placebo).

### *Reduktion von COPD-Exazerbationen*

Die COPD-Exazerbationsdaten wurden in den 6- und 12-monatigen Pivotalstudien gesammelt. In beiden Studien war der Anteil an Patienten, bei denen eine mittelschwere oder schwere Exazerbation (definiert als behandlungsbedürftig mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder stationärer Behandlung) auftrat, vermindert. In der 6-monatigen Studie lag der Anteil an Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Exazerbation bei 17,5 % unter Enurev Breezhaler und bei 24,2 % unter Placebo (Risikoquotient: 0,69,  $p = 0,023$ ), und in der 12-monatigen Studie bei 32,8 % unter Enurev Breezhaler und 40,2 % unter Placebo (Risikoquotient: 0,66,  $p = 0,001$ ). In einer zusammenfassenden Analyse der ersten 6 Behandlungsmonate der 6- und 12-monatigen Studien bewirkte Enurev Breezhaler im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verlängerung des Zeitraums bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation und reduzierte die Rate von mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen (0,53 Exazerbationen/Jahr versus 0,77 Exazerbationen/Jahr;  $p < 0,001$ ). Die zusammenfassende Analyse ergab auch, dass unter Enurev Breezhaler weniger Patienten mit einer Exazerbation eine stationäre Behandlung benötigten als unter Placebo (1,7 % versus 4,2 %;  $p = 0,003$ ).

### *Weitere Auswirkungen*

Enurev Breezhaler einmal täglich war im Vergleich zu Placebo in der 6- und 12-monatigen Studie mit einem statistisch signifikant geringeren Bedarf an Notfallmedikation (Salbutamol) assoziiert, der Verbrauch sank über 26 Wochen um 0,46 Hübe pro Tag ( $p = 0,005$ ) bzw. über 52 Wochen um 0,37 Hübe pro Tag ( $p = 0,039$ ).

In einer 3-wöchigen Studie, in der die Belastungstoleranz mit dem Fahrradergometer unter submaximaler Belastung (80 %) untersucht wurde (submaximaler Belastungstoleranztest), verringerte Enurev Breezhaler nach morgendlicher Anwendung von der ersten Dosis an die dynamische Überblähung und verlängerte die Zeit, über die die Belastung aufrecht erhalten werden konnte. Am ersten Tag der Behandlung verbesserte sich die inspiratorische Kapazität unter Belastung um 230 ml und die Belastungsausdauer um 43 Sekunden (eine Steigerung um 10 %) im Vergleich zu Placebo. Nach 3-wöchiger Behandlung war die Verbesserung der inspiratorischen Kapazität unter Enurev Breezhaler im Vergleich zu Placebo ähnlich wie am ersten Tag (200 ml), während die Belastungsausdauer um 89 Sekunden verlängert war (eine Steigerung um 21 %). Gemäß Messung mit der Borg-Skala verringerte Enurev Breezhaler Dyspnoe und Beinerermüdung unter Belastung. Ebenso bewirkte Enurev Breezhaler gemäß TDI-Score eine Verringerung der Dyspnoe in Ruhe.

### *Sekundäre pharmakodynamische Wirkungen*

Es wurde keine Veränderung der mittleren Herzfrequenz oder des QTc-Intervalls nach Anwendung von Enurev Breezhaler in Dosierungen bis zu 176 Mikrogramm bei COPD-Patienten beobachtet. In einer umfassenden QT-Studie an 73 gesunden Probanden bewirkte eine einzelne inhalierte Dosis von 352 Mikrogramm Glycopyrronium (dem 8-Fachen der therapeutischen Dosis) im Vergleich zu Placebo keine Verlängerung der QTc-Zeit und eine leichte Verringerung der Herzfrequenz (maximaler Effekt: -5,9 Schläge/min; durchschnittlicher Effekt über 24 Stunden: -2,8 Schläge/min). Die Auswirkung von 150 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (entspricht 120 Mikrogramm Glycopyrronium) auf Herzfrequenz und QTc-Intervall nach intravenöser Anwendung wurde bei jungen gesunden Probanden untersucht. Die erreichten Spitzenkonzentrationen ( $C_{\max}$ ) betrugen etwa das 50-Fache der Exposition nach Inhalation von 44 Mikrogramm Glycopyrronium im Steady State und gingen weder mit Tachykardie noch Verlängerung der QTc-Zeit einher. Eine leichte Reduktion der Herzfrequenz (mittlere Differenz über 24 h: -2 Schläge/min im Vergleich zu Placebo) wurde beobachtet; dies ist eine bekannte Auswirkung von geringen Anticholinergika-Konzentrationen bei jungen gesunden Personen.

### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Inhalation mit dem Enurev Breezhaler Inhalator wurde Glycopyrronium rasch resorbiert, der Spitzen-Plasmaspiegel wurde 5 Minuten nach der Gabe erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Glycopyrronium nach Inhalation von Enurev Breezhaler wurde auf 45 % der verabreichten Dosis geschätzt. Die systemische Exposition nach Inhalation ist zu 90 % auf Resorption in der Lunge und zu 10 % auf gastrointestinale Resorption zurückzuführen.

Bei Patienten mit COPD wurde der pharmakokinetische Steady State von Glycopyrronium innerhalb von einer Woche nach Behandlungsbeginn erreicht. Die mittleren Spitzen- und Talplasmaspiegel im Steady State von Glycopyrronium bei einem Dosierungsschema von 44 Mikrogramm einmal täglich betrugen 166 Pikogramm/ml bzw. 8 Pikogramm/ml. Die Glycopyrronium-Exposition im Steady State (AUC über das 24-Stunden-Dosierungsintervall) war etwa 1,4- bis 1,7-mal höher als nach der ersten Dosis.

### Verteilung

Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen von Glycopyrronium im Steady State 83 Liter und das Verteilungsvolumen in der terminalen Phase 376 Liter. Das scheinbare Verteilungsvolumen in der terminalen Phase nach Inhalation betrug fast das 20-Fache, was die erheblich verlangsamte Elimination nach Inhalation widerspiegelt. Die Bindung von Glycopyrronium an humanes Plasmaprotein *in vitro* betrug bei Konzentrationen von 1 bis 10 Nanogramm/ml zwischen 38 % und 41 %.

### Biotransformation

*In-vitro*-Studien zur Metabolisierung zeigten übereinstimmende Stoffwechselwege für Glycopyrroniumbromid bei Tieren und Menschen. Beobachtet wurde eine Hydroxylierung, die zur Bildung verschiedener mono- und dihydroxylierter Metaboliten führt, sowie eine direkte Hydrolyse, bei der ein Carboxylsäurederivat (M9) gebildet wird. *In vivo* entsteht M9 aus dem verschluckten Anteil der inhalierten Glycopyrroniumbromid-Dosis. Glucuronid- und/oder Sulfatkonjugate von Glycopyrronium wurden nach wiederholter Inhalation im menschlichen Urin gefunden, sie entsprachen rund 3 % der Dosis.

Zahlreiche CYP-Isoenzyme sind an der oxidativen Biotransformation von Glycopyrronium beteiligt. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hemmung oder Induktion der Verstoffwechselung von Glycopyrronium zu relevanten Veränderungen der systemischen Wirkstoffexposition führt.

*In-vitro*-Studien zur Inhibition belegen, dass Glycopyrroniumbromid keine relevante Inhibitionskapazität für CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4/5, die Effluxtransporter MDR1, MRP2 oder MXR und die Aufnahmetransporter OCT1 oder OCT2 besitzt. *In-vitro*-Studien zur Enzyminduktion ergaben keine Hinweise auf eine klinisch relevante Induktion von Zytochrom-P450-Isoenzymen, UGT1A1 und die Transporter MDR1 oder MRP2 durch Glycopyrroniumbromid.

### Elimination

Nach intravenöser Verabreichung von [<sup>3</sup>H]-markiertem Glycopyrroniumbromid an Menschen betrug der mittlere Anteil der in 48 Stunden mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivität 85 % der Dosis. Weitere 5 % der Dosis waren in der Gallenflüssigkeit zu finden.

Die renale Elimination der Muttersubstanz ist für rund 60 bis 70 % der Gesamtclearance des systemisch verfügbaren Glycopyrroniums verantwortlich, auf nicht-renale Clearanceprozesse entfallen rund 30 bis 40 %. Die Elimination über die Galle trägt zur nicht-renalen Clearance bei, es wird jedoch angenommen, dass die nicht-renale Clearance zum Großteil auf der Metabolisierung basiert.

Die mittlere renale Clearance von Glycopyrronium nach Inhalation lag im Bereich von 17,4 bis 24,4 Litern/h. Aktive tubuläre Sekretion trägt zur renalen Elimination von Glycopyrronium bei. Bis zu 23 % der verabreichten Dosis waren in unveränderter Form im Urin zu finden.

Der Plasmaspiegel von Glycopyrronium sinkt in mehreren Phasen. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit war nach Inhalation (33 bis 57 Stunden) erheblich länger als nach intravenöser (6,2 Stunden) oder oraler Gabe (2,8 Stunden). Das Eliminationsmuster deutet auf anhaltende Aufnahme aus der Lunge und/oder Transfer des Glycopyrroniums in den systemischen Kreislauf 24 Stunden nach der Inhalation und darüber hinaus hin.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Bei Patienten mit COPD nahmen sowohl die systemische Exposition als auch die Gesamtexkretion mit dem Urin von Glycopyrronium im pharmakokinetischen Steady State im Dosisbereich von 44 bis 176 Mikrogramm ungefähr proportional zur Dosis zu.

#### Besondere Patientengruppen

In einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse der Daten von COPD-Patienten wurden Körpergewicht und Alter als Faktoren identifiziert, die zur interindividuellen Variabilität der systemischen Exposition beitragen. Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm einmal täglich kann ohne Bedenken bei jedem Alter und Körpergewicht angewendet werden.

Geschlecht, Tabakkonsum und FEV<sub>1</sub>-Ausgangswert hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die systemische Exposition.

Hinsichtlich der systemischen Gesamtexposition (AUC) nach Inhalation von Glycopyrroniumbromid bestanden keine größeren Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Teilnehmern. Zu weiteren ethnischen Gruppen liegen keine ausreichenden pharmakokinetischen Daten vor.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Studien vor. Die Elimination von Glycopyrronium aus dem systemischen Kreislauf erfolgt vorwiegend durch renale Exkretion. Es ist nicht anzunehmen, dass die Einschränkung der Verstoffwechselung von Glycopyrronium in der Leber zu einem klinisch relevanten Anstieg der systemischen Wirkstoffexposition führt.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Nierenfunktionsstörungen wirken sich auf die systemische Exposition von Glycopyrroniumbromid aus. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC<sub>last</sub>) bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei COPD-Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kann Enurev Breezhaler in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Enurev Breezhaler nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

### **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 erkennen.

Auswirkungen, die den muskarinrezeptorantagonistischen Eigenschaften von Glycopyrroniumbromid zuzuschreiben sind, beinhalteten leichte bis moderate Erhöhungen der Herzfrequenz bei Hunden, Linsentrübungen bei Ratten und reversible Veränderungen im Zusammenhang mit verringerter Drüsensekretion bei Ratten und Hunden. Leichte Reizungen oder adaptive Veränderungen der

Atemwege wurden bei Ratten beobachtet. Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend über der zu erwartenden humantherapeutischen Exposition lagen.

Glycopyrronium zeigte bei Ratten und Kaninchen nach inhalativer Anwendung keine teratogenen Wirkungen. Fertilität sowie prä- und postnatale Entwicklung waren bei Ratten nicht beeinträchtigt. Glycopyrroniumbromid und seine Metaboliten passierten nicht in signifikantem Ausmaß die Plazentaschranke bei trächtigen Mäusen, Kaninchen und Hunden. Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) ging in die Milch laktierender Ratten über und erreichte in der Milch Konzentrationen, die bis zu 10-mal höher waren als die im Blut des Muttertieres.

Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial von Glycopyrroniumbromid. Karzinogenitätsstudien an transgenen Mäusen bei oraler Verabreichung sowie an Ratten bei inhalativer Verabreichung ergaben keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung bei systemischen Expositionen (AUC), die bei den Mäusen etwa 53-fach höher und bei den Ratten etwa 75-fach höher waren als die humantherapeutisch empfohlene Höchstdosis von einmal täglich 44 Mikrogramm.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Kapselhülle

Hypromellose  
Carrageen (Ph.Eur.)  
Kaliumchlorid  
Gelborange S (E 110)

#### Drucktinte

Schellack (Ph.Eur.) (E 904)  
Propylenglycol  
Ammoniumhydroxid  
Kaliumhydroxid  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung verbraucht sind.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Die Kapseln müssen zum Schutz vor Feuchtigkeit immer in der Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung entnommen werden.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Enurev Breezhaler ist ein Inhalator für Einzeldosen. Inhalatorgehäuse und Schutzkappe bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Drucktasten bestehen aus Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol. Nadeln und Federn bestehen aus Edelstahl. Jede Blisterpackung enthält entweder 6 oder 10 Hartkapseln.

PA/Al/PVC-Al-perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen

Packungen mit 6x1, 10x1, 12x1 oder 30x1 Hartkapseln und einem Inhalator.

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30x1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 96 (4 Packungen mit 24x1) Hartkapseln und 4 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10x1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 150 (25 Packungen mit 6x1) Hartkapseln und 25 Inhalatoren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung verbraucht sind.

### Anleitung zur Handhabung und Anwendung

Bitte lesen Sie die **Gebrauchsanweisung** vollständig durch, bevor Sie den Enurev Breezhaler verwenden.



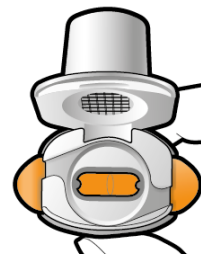
**Einlegen**



**Durchstechen und  
loslassen**

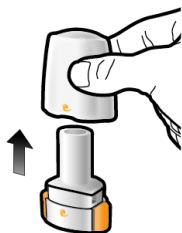


**Tief inhalieren**



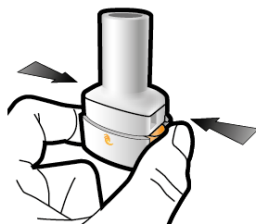
**Kontrolle, ob die  
Kapsel entleert ist**

1



Schritt 1a:  
**Schutzkappe abziehen**

2



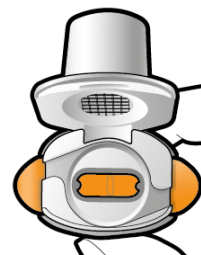
Schritt 2a:  
**Durchstechen Sie die  
Kapsel einmal.**  
Halten Sie den Inhalator  
nach oben.  
Durchstechen Sie die  
Kapsel, indem Sie beide  
Seitentasten gleichzeitig  
fest drücken.

3



Schritt 3a:  
**Atmen Sie vollständig  
aus.**  
Blasen Sie nicht in den  
Inhalator.

Kont  
rolle



**Kontrollieren Sie, ob die  
Kapsel entleert ist.**  
Öffnen Sie den Inhalator,  
um zu sehen, ob noch  
Pulver in der Kapsel  
verblieben ist.



Schritt 1b:  
**Inhalator öffnen**

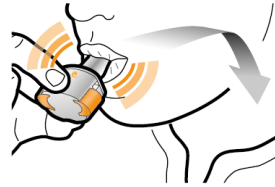


Schritt 1c:  
**Kapsel entnehmen**  
Trennen Sie eine Blisterzelle von der Blisterpackung ab. Öffnen Sie die Blisterzelle durch Abziehen der Folie und entnehmen Sie die Kapsel.  
Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie. Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.

Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein Klicken hören.  
Durchstechen Sie die Kapsel nur einmal.



Schritt 2b:  
**Lassen Sie die Seitentasten los.**



Schritt 3b:  
**Das Arzneimittel tief inhalieren**  
Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen fest darum. Drücken Sie nicht auf die Seitentasten.

Atmen Sie rasch und so tief wie Sie können ein. Während der Inhalation werden Sie ein schwirrendes Geräusch hören. Sie werden das Arzneimittel möglicherweise bei der Inhalation schmecken.



Schritt 3c:  
**Atem anhalten**  
Halten Sie Ihren Atem bis zu 5 Sekunden an.

Wenn Pulver in der Kapsel verblieben ist:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 3a bis 3c.

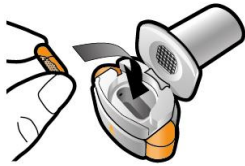
  
**Pulver verblieben**

  
**Entleert**



**Entleerte Kapsel entfernen**

Entsorgen Sie die entleerte Kapsel in den Haushaltsabfall. Schließen Sie den Inhalator und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.



Schritt 1d:  
**Kapsel einlegen**  
Legen Sie niemals eine Kapsel direkt in das Mundstück.



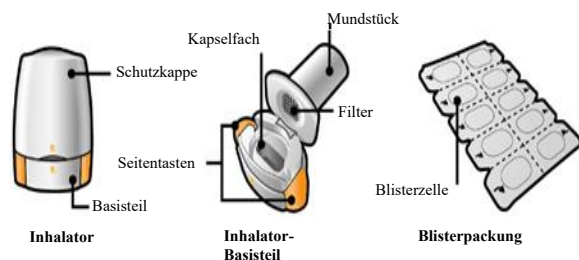
Schritt 1e:  
**Inhalator schließen**

### Wichtige Informationen

- Enurev Breezhaler Kapseln müssen stets in der Blisterverpackung aufbewahrt und dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung entnommen werden.
- Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie, um sie aus der Blisterzelle zu entnehmen.
- Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.
- Verwenden Sie die Enurev Breezhaler Kapseln nicht mit einem anderen Inhalator.
- Verwenden Sie den Enurev Breezhaler Inhalator nicht zusammen mit anderen Arzneimittel-Kapseln.
- Stecken Sie die Kapsel niemals in Ihren Mund oder in das Mundstück des Inhalators.
- Drücken Sie die Seitentasten nicht öfter als einmal.
- Blasen Sie nicht in das Mundstück.
- Drücken Sie nicht auf die Seitentasten, während Sie durch das Mundstück inhalieren.
- Fassen Sie die Kapseln nicht mit nassen Händen an.
- Spülen Sie Ihren Inhalator niemals mit Wasser.

Ihre Enurev Breezhaler Inhalator-Packung enthält:

- Einen Enurev Breezhaler Inhalator
- Eine oder mehrere Blisterpackungen mit jeweils 6 oder 10 Enurev Breezhaler Kapseln, die zusammen mit dem Inhalator angewendet werden



## Häufig gestellte Fragen

### Warum hat der Inhalator beim Einatmen kein Geräusch gemacht?

Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingeklemmt. Wenn dies der Fall ist, klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 3a bis 3c.

### Was soll ich tun, wenn noch Pulver in der Kapsel verblieben ist?

Sie haben noch nicht genug Ihres Arzneimittels erhalten. Schließen Sie den Inhalator und wiederholen Sie die Schritte 3a bis 3c.

### Ich habe nach dem Einatmen gehustet – spielt das eine Rolle?

Dies kann passieren. Solange die Kapsel leer ist, haben Sie genug von Ihrem Arzneimittel erhalten.

### Ich habe kleine Stücke der Kapsel auf meiner Zunge gefühlt – spielt das eine Rolle?

Das kann passieren. Es ist nicht schädlich. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Kapsel in kleine Stücke zerbricht, wird erhöht, wenn die Kapsel mehr als einmal durchstochen wird.

## Reinigung des Inhalators

Wischen Sie das Mundstück innen und außen mit einem sauberen, trockenen, fusselfreien Tuch ab, um Pulverreste zu entfernen. Halten Sie den Inhalator trocken. Reinigen Sie Ihren Inhalator niemals mit Wasser.

## Entsorgung des Inhalators nach Gebrauch

Jeder Inhalator sollte nach Gebrauch aller Kapseln entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr benötigte Arzneimittel und Inhalatoren entsorgen können.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/789/001-008

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. September 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <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

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Straße 10  
90443 Nürnberg  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **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 (MAH) 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 Arzneimittel-Agentur;
- 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 FÜR EINZELPACKUNG**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation  
Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 50 Mikrogramm Glycopyrronium. Es werden 44 Mikrogramm Glycopyrronium abgegeben.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch: Lactose und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

6 x 1 Kapsel + 1 Inhalator  
10 x 1 Kapsel + 1 Inhalator  
12 x 1 Kapsel + 1 Inhalator  
30 x 1 Kapsel + 1 Inhalator

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur Anwendung mit dem beige packten Inhalator.  
Kapseln nicht schlucken.  
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

Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung verbraucht sind.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Kapseln in der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnehmen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/789/001

EU/1/12/789/007

EU/1/12/789/002

EU/1/12/789/003

6 Kapseln + 1 Inhalator

10 Kapseln + 1 Inhalator

12 Kapseln + 1 Inhalator

30 Kapseln + 1 Inhalator

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Enurev Breezhaler

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation  
Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 Mikrogramm Glycopyrronium. Es werden 44 Mikrogramm Glycopyrronium abgegeben.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Lactose und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

Mehrfachpackung: 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Kapseln + 3 Inhalatoren  
Mehrfachpackung: 96 (4 Packungen mit 24 x 1) Kapseln + 4 Inhalatoren  
Mehrfachpackung: 150 (15 Packungen mit 10 x 1) Kapseln + 15 Inhalatoren  
Mehrfachpackung: 150 (25 Packungen mit 6 x 1) Kapseln + 25 Inhalatoren

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur Anwendung mit dem beigepackten Inhalator.  
Kapseln nicht schlucken.  
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

Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung verbraucht sind.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Kapseln in der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnehmen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/789/004

EU/1/12/789/005

EU/1/12/789/008

EU/1/12/789/006

Mehrfachpackung mit 3 Packungen (30 Kapseln + 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 4 Packungen (24 Kapseln + 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 15 Packungen (10 Kapseln + 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 25 Packungen (6 Kapseln + 1 Inhalator)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Enurev Breezhaler

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation  
Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 50 Mikrogramm Glycopyrronium. Es werden 44 Mikrogramm Glycopyrronium abgegeben.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch: Lactose und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

30 x 1 Kapsel + 1 Inhalator. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
24 x 1 Kapsel + 1 Inhalator. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
10 x 1 Kapsel + 1 Inhalator. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
6 x 1 Kapsel + 1 Inhalator. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur Anwendung mit dem beigepackten Inhalator.  
Kapseln nicht schlucken.  
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

Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung verbraucht sind.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Kapseln in der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnehmen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/789/004

EU/1/12/789/005

EU/1/12/789/008

EU/1/12/789/006

Mehrfachpackung mit 3 Packungen (30 Kapseln + 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 4 Packungen (24 Kapseln + 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 15 Packungen (10 Kapseln +  
1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 25 Packungen (6 Kapseln + 1 Inhalator)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Enurev Breezhaler

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG</b> |
|-------------------------------------------|

|                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DECKEL-INNENSEITE DES UMKARTONS DER EINZELPACKUNG UND DER<br/>FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>1. WEITERE ANGABEN</b> |
|---------------------------|

- |           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| 1         | Einlegen                              |
| 2         | Durchstechen und loslassen            |
| 3         | Tief inhalieren                       |
| Kontrolle | Kontrolle, ob die Kapsel entleert ist |

Packungsbeilage beachten.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enurev Breezhaler 44 µg, Pulver zur Inhalation  
Glycopyrronium

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Nur zur Inhalation

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation** Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid)

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

#### **1. Was ist Enurev Breezhaler und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Enurev Breezhaler?**

Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Glycopyrroniumbromid. Dieser Wirkstoff gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Bronchodilatoren bezeichnet werden.

##### **Wofür wird Enurev Breezhaler angewendet?**

Dieses Arzneimittel wird zur Erleichterung des Atmens bei erwachsenen Patienten angewendet, die aufgrund einer Lungenerkrankung (der sogenannten chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung oder COPD) an Atembeschwerden leiden.

Bei COPD spannen sich die Muskeln im Bereich der Atemwege an. Dadurch wird das Atmen erschwert. Dieses Arzneimittel blockiert diese Muskelanspannung in der Lunge, sodass die Luft leichter in die Lunge hinein- und wieder hinausströmen kann.

Wenn Sie dieses Arzneimittel einmal täglich anwenden, trägt es dazu bei, die Auswirkungen der COPD auf Ihr tägliches Leben zu verringern.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Enurev Breezhaler beachten?**

##### **Enurev Breezhaler darf nicht angewendet werden,**

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

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Enurev Breezhaler anwenden, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- Sie leiden an Nierenbeschwerden.
- Sie leiden an einer Augenerkrankung, die sich Engwinkelglaukom nennt.
- Sie haben Schwierigkeiten beim Wasserlassen.

**Während der Behandlung mit Enurev Breezhaler** beenden Sie die Anwendung und informieren Sie umgehend Ihren Arzt:

- wenn bei Ihnen unmittelbar nach der Anwendung von Enurev Breezhaler ein Engegefühl im Brustkorb, Husten, pfeifende Atmung oder Kurzatmigkeit (Anzeichen eines Bronchospasmus) auftreten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, ein Anschwellen von Zunge, Lippen oder Gesicht, Hautausschlag, Juckreiz und Nesselsucht bemerken (Anzeichen von allergischen Reaktionen).
- wenn bei Ihnen Augenschmerzen oder -beschwerden, vorübergehend verschwommene Sicht, Lichthöfe oder Farbsehen in Verbindung mit geröteten Augen auftreten. Dies könnten Anzeichen für das akute Auftreten eines Engwinkelglaukoms sein.

Enurev Breezhaler wird als Erhaltungstherapie bei COPD angewendet. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, um plötzliche Anfälle von Kurzatmigkeit oder pfeifender Atmung zu behandeln.

### **Kinder und Jugendliche**

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren.

### **Anwendung von Enurev Breezhaler 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. Dies gilt auch für Arzneimittel, die ähnlich wie Enurev Breezhaler zur Behandlung Ihrer Lungenerkrankung angewendet werden, z. B. Ipratropium, Oxitropium oder Tiotropium (so genannte Anticholinergika).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Enurev Breezhaler mit anderen Arzneimitteln, die für die Behandlung von COPD eingesetzt werden, wie Bedarfsinhalatoren (z. B. Salbutamol), Methylxanthine (z. B. Theophyllin) und/oder orale und inhalative Steroide (z. B. Prednisolon), wurden keine spezifischen Nebenwirkungen berichtet.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

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.

Es liegen keine Daten zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor, und es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff dieses Arzneimittels in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **Enurev Breezhaler enthält Lactose**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte wenden Sie Enurev Breezhaler erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

### **3. Wie ist Enurev Breezhaler 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.

#### **Welche Menge Enurev Breezhaler wird angewendet?**

Die übliche Dosis besteht in der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel.

Sie müssen nur einmal täglich inhalieren, da die Wirkung dieses Arzneimittels 24 Stunden anhält.

Wenden Sie nicht mehr als vom Arzt verordnet an.

#### **Ältere Menschen**

Wenn Sie 75 Jahre alt oder älter sind, können Sie dieses Arzneimittel in derselben Dosierung anwenden, wie jüngere Erwachsene.

#### **Wann wird Enurev Breezhaler inhaliert?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel jeden Tag zur gleichen Zeit an. Das hilft auch, die Inhalation nicht zu vergessen.

Sie können dieses Arzneimittel jederzeit vor oder nach dem Essen oder Trinken inhalieren.

#### **Wie wird Enurev Breezhaler inhaliert?**

- In dieser Packung finden Sie einen Inhalator sowie Kapseln (in Blisterpackungen), die das Arzneimittel als Pulver zur Inhalation enthalten. Verwenden Sie die Kapseln nur mit dem Inhalator, der dieser Packung beigelegt ist (Enurev Breezhaler Inhalator). Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor Gebrauch aus der Blisterpackung entnommen werden.
- Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie.
- Wenn Sie eine neue Packung anfangen, verwenden Sie den in der Packung enthaltenen neuen Enurev Breezhaler Inhalator.
- Entsorgen Sie den Inhalator der Packung, nachdem alle Kapseln in der Packung verbraucht sind.
- Sie dürfen die Kapseln nicht schlucken.
- Bitte lesen Sie die Anleitung zur Anwendung des Inhalators am Ende dieser Packungsbeilage.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Enurev Breezhaler angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel von diesem Arzneimittel inhaliert haben oder wenn eine andere Person Ihre Kapseln versehentlich angewendet hat, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder suchen Sie die nächstgelegene Notfallambulanz auf. Zeigen Sie die Enurev Breezhaler Packung vor. Möglicherweise ist ärztliche Hilfe erforderlich.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Enurev Breezhaler vergessen haben**

Wenn Sie eine Inhalationsdosis vergessen haben, holen Sie sie nach, sobald es Ihnen auffällt. Wenden Sie aber nicht zwei Dosen an einem Tag an. Nehmen Sie dann die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

#### **Wie lange ist die Behandlung mit Enurev Breezhaler fortzusetzen?**

- Setzen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel so lange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet.
- COPD ist eine chronische Krankheit, darum wird dieses Arzneimittel jeden Tag angewendet und nicht nur, wenn Sie Atembeschwerden oder andere COPD-Symptome haben.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie lange Sie Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel fortsetzen müssen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

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.

##### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein, treten aber nur gelegentlich auf**

*(kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen)*

- Unregelmäßiger Herzschlag
- Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie: Typische Symptome sind z. B. starker Durst oder Hunger und häufiges Wasserlassen)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel (mögliche Anzeichen allergischer Reaktionen)
- Anschwellen hauptsächlich der Zunge, der Lippen, des Gesichts oder des Rachens (mögliche Anzeichen von Angioödemem)

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen bei sich bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

##### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein, aber die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt**

*(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*

- Schwierigkeiten beim Atmen mit Pfeifen oder Husten (Anzeichen von paradoxem Bronchospasmus)

##### **Einige Nebenwirkungen treten häufig auf**

*(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- Mundtrockenheit
- Schlafstörungen
- Laufende oder verstopfte Nase, Niesen, Halsschmerzen
- Durchfall oder Bauchschmerzen
- Schmerzen des Bewegungsapparats

##### **Einige Nebenwirkungen treten gelegentlich auf**

*(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)*

- Schwierigkeiten und Schmerzen beim Wasserlassen
- Schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen
- Herzklopfen
- Hautausschlag
- Taubheitsgefühl
- Husten mit Auswurf
- Zahnkaries
- Druckgefühl oder Schmerz in den Wangen und der Stirn
- Nasenbluten
- Schmerzen in den Armen oder Beinen
- Schmerzen in den Muskeln, Knochen oder Gelenken des Brustraums
- Magenbeschwerden nach dem Essen
- Reizung des Rachens
- Müdigkeit
- Schwäche
- Juckreiz
- Veränderung der Stimme (Heiserkeit)
- Übelkeit
- Erbrechen

Bei einigen älteren Patienten über 75 Jahren sind Kopfschmerzen (häufig) und Harnwegsinfektionen (häufig) aufgetreten.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. 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 Enurev Breezhaler aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Kapseln in der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnehmen.

Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung verbraucht sind.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Beschädigung der Packung, Anzeichen von Manipulation.

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 Enurev Breezhaler enthält**

- Der Wirkstoff ist: Glycopyrroniumbromid. Jede Kapsel enthält 63 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (entsprechend 50 Mikrogramm Glycopyrronium). Die abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) entspricht 44 Mikrogramm Glycopyrronium.
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers zur Inhalation sind: Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
- Die Bestandteile der Kapselhülle sind: Hypromellose, Carrageen (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Gelborange S (E 110) und Drucktinte.
  - o Die Bestandteile der Drucktinte sind: Schellack (Ph.Eur.) (E 904), Propylenglycol, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid und Eisen(II,III)-oxid (E 172).

### **Wie Enurev Breezhaler aussieht und Inhalt der Packung**

Die Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation sind transparent und orangefarben und enthalten ein weißes Pulver. Sie sind mit dem Produktcode „GPL50“ in Schwarz über und dem Firmenlogo () in Schwarz unter einem schwarzen Balken bedruckt.

Jede Packung enthält einen Inhalator sowie Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation in Blisterpackungen. Jede Blisterpackung enthält entweder 6 oder 10 Hartkapseln.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Packungen mit 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1 oder 30 x 1 Hartkapseln und einem Inhalator.

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 96 (4 Packungen mit 24 x 1) Hartkapseln und 4 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 x 1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 150 (25 Packungen mit 6 x 1) Hartkapseln und 25 Inhalatoren.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

#### **Hersteller**

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 111

#### **Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

#### **Norge**

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Tel: +34 93 600 37 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

## Anleitung für die Anwendung des Enurev Breezhaler Inhalators

Bitte lesen Sie die **Gebrauchsanweisung** vollständig durch, bevor Sie den Enurev Breezhaler verwenden.



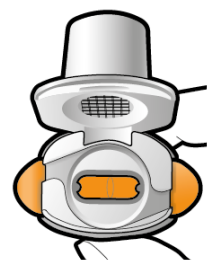
**Einlegen**



**Durchstechen und loslassen**



**Tief inhalieren**



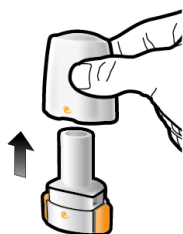
**Kontrolle, ob die Kapsel entleert ist**

1

2

3

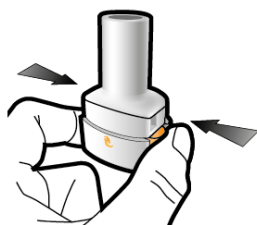
Kont  
rolle



Schritt 1a:  
**Schutzkappe abziehen**



Schritt 1b:  
**Inhalator öffnen**



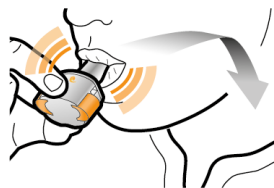
Schritt 2a:  
**Durchstechen Sie die Kapsel einmal.**  
Halten Sie den Inhalator nach oben.  
Durchstechen Sie die Kapsel, indem Sie beide Seitentasten gleichzeitig fest drücken.  
Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein Klicken hören.  
Durchstechen Sie die Kapsel nur einmal.



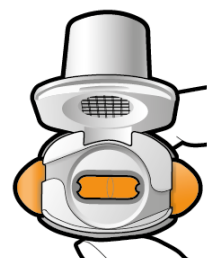
Schritt 2b:  
**Lassen Sie die Seitentasten los.**



Schritt 3a:  
**Atmen Sie vollständig aus.**  
Blasen Sie nicht in den Inhalator.



Schritt 3b:  
**Das Arzneimittel tief inhalieren**  
Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt.  
Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen fest darum.  
Drücken Sie nicht auf die Seitentasten.



**Kontrollieren Sie, ob die Kapsel entleert ist.**  
Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob noch Pulver in der Kapsel verblieben ist.

Wenn Pulver in der Kapsel verblieben ist:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 3a bis 3c.



**Pulver verblieben**



**Entleert**



Schritt 1c:

**Kapsel entnehmen**

Trennen Sie eine Blisterzelle von der Blisterpackung ab. Öffnen Sie die Blisterzelle durch Abziehen der Folie und entnehmen Sie die Kapsel.

Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie. Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.

Atmen Sie rasch und so tief wie Sie können ein. Während der Inhalation werden Sie ein schwirrendes Geräusch hören.

Sie werden das Arzneimittel möglicherweise bei der Inhalation schmecken.



Schritt 3c:

**Atem anhalten**

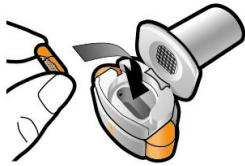
Halten Sie Ihren Atem bis zu 5 Sekunden an.



**Entleerte Kapsel entfernen**

Entsorgen Sie die entleerte Kapsel in den Haushaltsabfall.

Schließen Sie den Inhalator und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.



Schritt 1d:  
**Kapsel einlegen**  
Legen Sie niemals eine Kapsel direkt in das Mundstück.



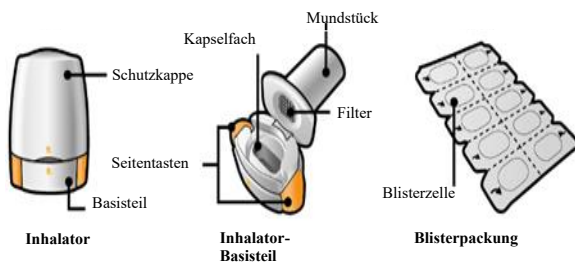
Schritt 1e:  
**Inhalator schließen**

#### Wichtige Informationen

- Enurev Breezhaler Kapseln müssen stets in der Blisterverpackung aufbewahrt und dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung entnommen werden.
- Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie, um sie aus der Blisterzelle zu entnehmen.
- Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.
- Verwenden Sie die Enurev Breezhaler Kapseln nicht mit einem anderen Inhalator.
- Verwenden Sie den Enurev Breezhaler Inhalator nicht zusammen mit anderen Arzneimittel-Kapseln.
- Stecken Sie die Kapsel niemals in Ihren Mund oder in das Mundstück des Inhalators.
- Drücken Sie die Seitentasten nicht öfter als einmal.
- Blasen Sie nicht in das Mundstück.
- Drücken Sie nicht auf die Seitentasten, während Sie durch das Mundstück inhalieren.
- Fassen Sie die Kapseln nicht mit nassen Händen an.
- Spülen Sie Ihren Inhalator niemals mit Wasser.

Ihre Enurev Breezhaler Inhalator-Packung enthält:

- Einen Enurev Breezhaler Inhalator
- Eine oder mehrere Blisterpackungen mit jeweils 6 oder 10 Enurev Breezhaler Kapseln, die zusammen mit dem Inhalator angewendet werden



## Häufig gestellte Fragen

### Warum hat der Inhalator beim Einatmen kein Geräusch gemacht?

Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingeklemmt. Wenn dies der Fall ist, klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 3a bis 3c.

### Was soll ich tun, wenn noch Pulver in der Kapsel verblieben ist?

Sie haben noch nicht genug Ihres Arzneimittels erhalten. Schließen Sie den Inhalator und wiederholen Sie die Schritte 3a bis 3c.

### Ich habe nach dem Einatmen gehustet – spielt das eine Rolle?

Dies kann passieren. Solange die Kapsel leer ist, haben Sie genug von Ihrem Arzneimittel erhalten.

### Ich habe kleine Stücke der Kapsel auf meiner Zunge gefühlt – spielt das eine Rolle?

Das kann passieren. Es ist nicht schädlich. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Kapsel in kleine Stücke zerbricht, wird erhöht, wenn die Kapsel mehr als einmal durchstochen wird.

## Reinigung des Inhalators

Wischen Sie das Mundstück innen und außen mit einem sauberen, trockenen, fusselfreien Tuch ab, um Pulverreste zu entfernen. Halten Sie den Inhalator trocken. Reinigen Sie Ihren Inhalator niemals mit Wasser.

## Entsorgung des Inhalators nach Gebrauch

Jeder Inhalator sollte nach Gebrauch aller Kapseln entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr benötigte Arzneimittel und Inhalatoren entsorgen können.