

**APPROVED**

23 August 2019

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Duaklir Genuair 340 microgram/12 microgram inhalatiepoeder

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 396 microgram aclidiniumbromide (equivalent aan 340 microgram aclidinium) en 11,8 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 400 microgram aclidiniumbromide (equivalent aan 343 microgram aclidinium) en een afgemeten dosis van 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke afgeleverde dosis bevat ongeveer 11 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Inhalatiepoeder.

Wit of nagenoeg wit poeder in een witte inhalator met een ingebouwde dosisindicator en een oranje doseerknop.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Duaklir Genuair is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie om symptomen van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen te verlichten.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De aanbevolen dosis is tweemaal daags één inhalatie.

Indien een dosis wordt gemist, moet deze zo spoedig mogelijk worden genomen, en moet de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip worden genomen. Er mag geen dubbele dosis worden genomen om een vergeten dosis in te halen.

#### *Ouderen*

Voor ouderen zijn geen dosisaanpassingen vereist (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met verminderde nierfunctie zijn geen dosisaanpassingen vereist (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met verminderde leverfunctie zijn geen dosisaanpassingen vereist (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Duaklir Genuair bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar voor de indicatie COPD.

### Wijze van toediening

Voor inhalatie.

De patiënten moeten instructies ontvangen over hoe zij het product correct moeten toedienen omdat de Genuair-inhalator anders kan werken dan de inhalatoren die de patiënten wellicht eerder gebruikt hebben. Het is van belang de patiënten te instrueren om de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter zorgvuldig door te nemen. Voor het eerste gebruik moet het afgesloten zakje opengescheurd worden en de inhalator eruit gehaald worden. Het zakje en het droogmiddel moeten worden weggegooid. Voor de gebruiksaanwijzing, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Astma

Duaklir Genuair mag niet worden gebruikt bij astma; er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd naar Duaklir Genuair bij astma.

### Paradoxaal bronchospasme

In klinische onderzoeken werd geen paradoxaal bronchospasme waargenomen met Duaklir Genuair bij de aanbevolen dosis. Paradoxaal bronchospasme is echter wel waargenomen met andere inhalatietherapieën. Als dit optreedt, moet het geneesmiddel worden gestopt en moet een andere behandeling worden overwogen.

### Niet voor acuut gebruik

Duaklir Genuair is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme.

### Cardiovasculaire effecten

Patiënten met een myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, met onstabiele angina, met een nieuwe diagnose van aritmie in de afgelopen 3 maanden, QTc (methode van Bazett) hoger dan 470 ms, of die in de afgelopen 12 maanden in het ziekenhuis werden opgenomen voor hartfalen van functionele klasse III en IV volgens de “*New York Heart Association*”, waren uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken; daarom moet Duaklir Genuair bij deze patiëntengroepen met voorzichtigheid worden gebruikt.

$\beta_2$ -adrenerge agonisten kunnen bij sommige patiënten leiden tot een versnelde hartslag en verhoogde bloeddruk, veranderingen in het electrocardiogram (ECG) zoals afvlakking van de T-golf, onderdrukking van het ST-segment, en verlenging van het QTc-interval. Indien zulke effecten optreden, kan het nodig zijn om de behandeling te staken. Langwerkende  $\beta_2$ -adrenerge agonisten moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van, of bekende verlenging van QTc-interval of die behandeld worden met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

## Systemische effecten

Duaklir Genuair moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, convulsieve stoornissen, thyreotoxicose en feochromocytoom.

Metabole effecten van hyperglykemie en hypokaliëmie kunnen gezien worden bij hoge doses  $\beta_2$ -adrenerge agonisten. In klinische fase III-onderzoeken was de frequentie van opvallende stijgingen in de bloedglucose laag bij Duaklir Genuair (0,1%), en vergelijkbaar met placebo. Hypokaliëmie is doorgaans van voorbijgaande aard, en suppletie is meestal niet nodig. Bij patiënten met ernstige COPD kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en door comedatie (zie rubriek 4.5). Hypokaliëmie verhoogt de gevoeligheid voor hartaritmieën.

Vanwege de anticholinerge werking moet Duaklir Genuair met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie of nauwekamerhoekglaucoom (hoewel direct contact van het product met de ogen zeer onwaarschijnlijk is). Een droge mond, waargenomen bij anticholinerge behandelingen, kan op lange termijn gepaard gaan met tandbederf (cariës).

## Lactosegehalte

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Geneesmiddelen voor COPD

Gelijktijdige toediening van Duaklir Genuair met andere anticholinergica- en/of geneesmiddelen die langwerkende  $\beta_2$ -adrenerge agonisten bevatten is niet onderzocht en wordt afgeraden.

Hoewel er geen formeel *in-vivo*-onderzoek naar geneesmiddeleninteracties met Duaklir Genuair is uitgevoerd, werd het gelijktijdig gebruikt met andere geneesmiddelen voor COPD, waaronder kortwerkende  $\beta_2$ -adrenerge bronchodilatantia, methylxanthines, en orale en geïnhalerde steroïden, zonder klinische aanwijzingen van geneesmiddeleninteracties.

### Behandeling van hypokaliëmie

Gelijktijdige behandeling met methylxanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica kunnen het hypokaliëmische effect van  $\beta_2$ -adrenerge agonisten versterken; daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen als ze gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

### $\beta$ -adrenerge blokkers

$\beta$ -adrenerge blokkers kunnen het effect van  $\beta_2$ -adrenerge agonisten verzwakken of tegenwerken. Indien  $\beta$ -adrenerge blokkers nodig zijn (inclusief oogdruppels), genieten cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers de voorkeur, hoewel ook deze voorzichtig moeten worden toegediend.

### Andere farmacodynamische interacties

Duaklir Genuair moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, zoals monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva, antihistaminica of macroliden, omdat de werking van formoterol, een bestanddeel van Duaklir Genuair, op het cardiovasculaire systeem door deze geneesmiddelen kan worden versterkt. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, worden geassocieerd met een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën.

## Metabole interacties

Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat bij gebruik van aclidiniumbromide of de metaboliëten van aclidiniumbromide in therapeutische dosering geen interacties te verwachten zijn met geneesmiddelen die een substraat zijn voor P-glycoproteïne (P-gp) of geneesmiddelen die door cytochroom-P450-enzymen (CYP450-enzymen) en esterasen worden gemetaboliseerd. Formoterol is geen remmer van de CYP450-enzymen in therapeutisch relevante concentraties (zie rubriek 5.2).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van de werkzame stof bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is alleen foetotoxiciteit gebleken bij doses die veel hoger waren dan de maximale menselijke blootstelling aan aclidinium, en bijwerkingen in voortplantingsonderzoeken met formoterol bij zeer hoge systemische blootstellingsniveaus (zie rubriek 5.3).

Duaklir Genuair mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of aclidinium (en/of de metaboliëten ervan) of formoterol in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat onderzoeken met ratten hebben aangetoond dat kleine hoeveelheden aclidinium (en/of de metaboliëten ervan) en formoterol in de melk worden uitgescheiden, dient het gebruik van Duaklir Genuair bij borstvoeding uitsluitend te worden overwogen als het verwachte voordeel voor de vrouw groter is dan het mogelijke risico voor het kind.

### Vruchtbaarheid

Onderzoeken met ratten hebben alleen een lichte vermindering in vruchtbaarheid aangetoond met doses die veel hoger waren dan de maximale menselijke blootstelling aan aclidinium en formoterol (zie rubriek 5.3). Het wordt echter onwaarschijnlijk geacht dat Duaklir Genuair toegediend in de aanbevolen dosis de vruchtbaarheid bij de mens aantast.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Duaklir Genuair heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het optreden van wazig zien of duizeligheid kan effect hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Het voorgestelde veiligheidsprofiel is gebaseerd op de ervaring met Duaklir Genuair en de afzonderlijke bestanddelen.

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidservaring met Duaklir Genuair omvatte blootstelling aan de aanbevolen therapeutische dosis gedurende maximaal 12 maanden in klinische onderzoeken, en post-marketingervaring.

Bijwerkingen die geassocieerd waren met Duaklir Genuair waren vergelijkbaar met die van de afzonderlijke bestanddelen. Aangezien Duaklir Genuair aclidinium en formoterol bevat, kunnen de typen en de ernst van bijwerkingen geassocieerd met elk van de bestanddelen, worden verwacht met Duaklir Genuair.

De meest voorkomende bijwerkingen met Duaklir Genuair waren nasofaryngitis (7,9%) en hoofdpijn (6,8%).

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Het klinische ontwikkelingsprogramma van Duaklir Genuair werd uitgevoerd bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige COPD. In totaal werden 1.222 patiënten behandeld met Duaklir Genuair 340 microgram/12 microgram. De frequenties die worden toegeschreven aan bijwerkingen zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers waargenomen bij Duaklir Genuair 340 microgram/12 microgram in de gepoolde analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische fase III-onderzoeken met een minimale duur van zes maanden of op ervaring met afzonderlijke componenten.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:  
 zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $< 1/1.000$  tot  $< 1/100$ );  
 zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis Urineweginfectie Sinusitis Tandabces	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden
	Angio-oedeem Anafylactische reactie	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Soms
	Hyperglykemie	Soms
Psychische stoornissen	Slapeloosheid Angst	Vaak
	Agitatie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid Beven	Vaak
	Dysgeusie	Soms
Oogaandoeningen	Wazig zien	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie Verlengd QTc op electrocardiogram Palpitaties Angina pectoris	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Vaak
	Dysfonie Keelirritatie	Soms
	Bronchospasme, inclusief paradoxaal	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid Droge mond	Vaak
	Stomatitis	Soms

Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag Pruritus	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie Spierkrampen	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie	Soms
Onderzoeken	Verhoogd creatinekinase in het bloed	Vaak
	Verhoogde bloeddruk	Soms

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

#### **4.9 Overdosering**

Er is beperkt bewijsmateriaal voor de behandeling van overdosering met Duaklir Genuair. Hoge doses Duaklir Genuair kunnen leiden tot overmatige anticholinerge en/of  $\beta_2$ -adrenerge klachten en symptomen. Wazig zien, droge mond, misselijkheid, spierkrampen, beven, hoofdpijn, palpities en hypertensie komen het vaakst voor.

Duaklir Genuair moet in geval van overdosering worden gestopt. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, adrenergica in combinatie met anticholinergica, ATC-code: R03AL05

#### Werkingsmechanisme

Duaklir Genuair bevat twee bronchodilatantia: aclidinium is een langwerkende muscarineantagonist (ook wel anticholinergicum genoemd) en formoterol is een langwerkende  $\beta_2$ -adrenerge agonist. De combinatie van deze stoffen met verschillende werkingsmechanismen leidt tot een versterkte effectiviteit in vergelijking met elke component afzonderlijk. Als gevolg van de verschillende densiteit van muscarinereceptoren en  $\beta_2$ -adrenoceptoren in de centrale en perifere luchtwegen van de longen, zouden muscarineantagonisten werkzamer moeten zijn bij het ontspannen van de centrale luchtwegen en  $\beta_2$ -adrenerge agonisten zouden werkzamer moeten zijn bij het ontspannen van de perifere luchtwegen; het ontspannen van zowel de centrale als de perifere luchtwegen met een gecombineerde behandeling kan bijdragen tot de gunstige effecten ervan op de longfunctie. Hieronder volgt verdere informatie over deze twee stoffen.

Aclidinium is een competitieve, selectieve muscarinereceptorantagonist met een langere verblijftijd op de  $M_3$ -receptoren dan op de  $M_2$ -receptoren.  $M_3$ -receptoren mediëren het samentrekken van glad spierweefsel in de luchtwegen. Geïnhaleerd aclidiniumbromide werkt lokaal in de longen, antagoneert  $M_3$ -receptoren van het glad spierweefsel in de luchtwegen en induceert bronchodilatatie. Van aclidinium is ook gebleken dat het voor patiënten met COPD voordelen biedt op het gebied van

symptoombeperking, verbetering in ziektespecifieke gezondheidstoestand, verminderde exacerbatiefrequentie en verbeterde inspanningstolerantie. Omdat aclidiniumbromide snel wordt afgebroken in plasma, zijn systemische anticholinerge ongewenste effecten beperkt.

Formoterol is een krachtige selectieve  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist. Bronchodilatatie wordt geïnduceerd door een directe ontspanning van glad spierweefsel in de luchtwegen door verhoogd cyclisch AMP door activering van adenylaacyclase. Het is aangetoond dat formoterol naast de longfunctie ook de symptomen en kwaliteit van leven van patiënten met COPD verbetert.

#### Farmacodynamische effecten

Uit klinische werkzaamheidsonderzoeken is gebleken dat Duaklir Genuair klinisch relevante verbeteringen teweegbrengt in de longfunctie (gemeten aan de hand van het geforceerde expiratoir één-secondevolume [FEV<sub>1</sub>]) gedurende 12 uur na toediening.

Duaklir Genuair vertoonde in vergelijking met placebo een snelle start van de werking, binnen 5 minuten na de eerste inhalatie ( $p < 0,0001$ ). Het moment waarop Duaklir Genuair begon te werken, was vergelijkbaar met het effect van de snelwerkende  $\beta_2$ -agonist formoterol 12 microgram. De maximale bronchodilatatoire effecten (piek-FEV<sub>1</sub>) ten opzichte van de baseline waren duidelijk vanaf dag één (304 ml) en bleven aanhouden gedurende de behandelperiode van 6 maanden (326 ml).

#### *Cardiale elektrofysiologie*

Er werden geen klinisch relevante effecten van Duaklir Genuair waargenomen op ECG-parameters (inclusief QT-interval) in vergelijking met aclidinium, formoterol en placebo in fase III-onderzoeken met een duur van 6 tot 12 maanden bij ongeveer 4.000 patiënten met COPD. Er werden geen klinisch relevante effecten van Duaklir Genuair gezien op het hartritme met 24-uurs-Holter-monitoring bij een subset van 551 patiënten, waarvan er 114 tweemaal daags Duaklir Genuair kregen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma bevatte ongeveer 4.000 patiënten met een klinische diagnose van COPD in twee 6 maanden durende, gerandomiseerde, placebo- en actiefgecontroleerde onderzoeken (ACLIFORM-COPD en AUGMENT), een 6 maanden durende extensie van het AUGMENT-onderzoek en nog een ander 12 maanden durend gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Tijdens deze onderzoeken mochten de patiënten hun stabiele behandeling met geïnhaleerde corticosteroiden, lage doses orale corticosteroiden, zuurstoftherapie (indien minder dan 15 uur/dag) of methylxanthines voortzetten en salbutamol gebruiken als noodmedicatie (reliever).

De werkzaamheid werd bepaald aan de hand van de longfunctie, symptomatische uitkomsten, ziektespecifieke gezondheidstoestand, gebruik van noodmedicatie en het optreden van exacerbaties. In langetermijnonderzoeken werd Duaklir Genuair geassocieerd met aanhoudende werkzaamheid wanneer het werd toegediend over een behandelperiode van één jaar zonder symptomen van tachyfyxie.

#### *Effecten op de longfunctie*

Duaklir Genuair 340/12 microgram tweemaal daags gaf consistent klinisch relevante verbeteringen in de longfunctie (beoordeeld op basis van de FEV<sub>1</sub>, geforceerde vitale capaciteit en inademingscapaciteit) in vergelijking met placebo. In fase III-onderzoeken werden klinisch relevante bronchodilatatoire effecten gezien binnen 5 minuten na de eerste dosis. Deze hielden aan gedurende het doseringsinterval. Het effect hield aan over tijd in de fase III-onderzoeken die zes maanden of een jaar duurden.

FEV<sub>1</sub> 1 uur na toediening en dal-FEV<sub>1</sub> (in vergelijking met respectievelijk aclidinium 400 microgram en formoterol 12 microgram) waren gedefinieerd als co-primaire eindpunten in beide pivotale 6 maanden durende fase III-onderzoeken om de bronchodilatatoire werking van respectievelijk formoterol en aclidinium in Duaklir Genuair aan te tonen.



In het ACLIFORM-COPD-onderzoek gaf Duaklir Genuair verbeteringen van respectievelijk 299 ml en 125 ml (beide  $p < 0,0001$ ) in FEV<sub>1</sub> 1 uur na toediening ten opzichte van placebo en aclidinium, en verbeteringen in de dalwaarde van FEV<sub>1</sub> ten opzichte van placebo en formoterol van respectievelijk 143 ml en 85 ml (beide  $p < 0,0001$ ). In het AUGMENT-onderzoek gaf Duaklir Genuair verbeteringen van respectievelijk 284 ml en 108 ml (beide  $p < 0,0001$ ) in FEV<sub>1</sub> 1 uur na toediening ten opzichte van placebo en aclidinium, en verbeteringen in de dalwaarde van FEV<sub>1</sub> ten opzichte van placebo en formoterol van respectievelijk 130 ml ( $p < 0,0001$ ) en 45 ml ( $p = 0,01$ ).

#### *Symptoomverlichting en voordelen voor de ziektespecifieke gezondheidstoestand*

##### *Dyspneu en andere symptomatische bevindingen:*

Duaklir Genuair zorgde voor een klinisch betekenisvolle verbetering bij dyspneu (beoordeeld aan de hand van de *Transition Dyspnoea Index* [TDI]) met een verbetering van de focale TDI-score na 6 maanden ten opzichte van placebo van 1,29 eenheden in het ACLIFORM-COPD-onderzoek ( $p < 0,0001$ ) en 1,44 eenheden in het AUGMENT-onderzoek ( $p < 0,0001$ ). De percentages patiënten met klinisch betekenisvolle verbeteringen in de focale TDI-score (gedefinieerd als een verhoging van ten minste 1 eenheid) waren hoger met Duaklir Genuair dan met de placebo in ACLIFORM-COPD (64,8% tegenover 45,5%;  $p < 0,001$ ) en AUGMENT (58,1% tegenover 36,6%;  $p < 0,001$ ).

De gepoolde analyse van deze twee onderzoeken toonde aan dat Duaklir Genuair geassocieerd wordt met statistisch significante grotere verbeteringen in de focale TDI-score in vergelijking met aclidinium (0,4 eenheden,  $p = 0,016$ ) of formoterol (0,5 eenheden,  $p = 0,009$ ). Bovendien had een hoger percentage patiënten dat Duaklir Genuair kreeg een respons met een klinisch betekenisvolle verbetering in de focale TDI-score in vergelijking met zowel aclidinium als formoterol (61,9% in vergelijking met respectievelijk 55,7% en 57,0%; en respectievelijk  $p = 0,056$  en  $p = 0,100$ ).

Duaklir Genuair verbeterde de dagelijkse symptomen van COPD zoals ‘dyspneu’, ‘symptomen in de borst’, ‘hoesten en fluimen’ (beoordeeld door de totale E-RS-score) evenals de algemene nachtelijke symptomen, de algemene vroege ochtendsymptomen en symptomen die vroege ochtendactiviteiten beperken in vergelijking met placebo, aclidinium en formoterol, maar de verbeteringen waren niet altijd statistisch significant. Aclidinium/formoterol zorgde niet voor een statistisch significante vermindering van het gemiddelde aantal keer nachtelijk ontwaken vanwege COPD vergeleken met placebo of formoterol.

##### *Gezondheidsgebonden kwaliteit van leven:*

Duaklir Genuair zorgde voor een klinisch betekenisvolle verbetering van de gezondheidsstatus die specifiek is voor de aandoening (zoals beoordeeld door de vragenlijst *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]) in het AUGMENT-onderzoek, met een verbetering van de totale SGRQ-score van -4,35 eenheden ( $p < 0,0001$ ) in vergelijking met placebo. Het percentage patiënten in AUGMENT dat een klinisch betekenisvolle verbetering bereikte ten opzichte van de baseline in de totale SGRQ-score (gedefinieerd als een vermindering van ten minste 4 eenheden) was hoger met Duaklir Genuair dan met placebo (58,2% vergeleken met 38,7%, respectievelijk;  $p < 0,001$ ). In het ACLIFORM-COPD-onderzoek werd slechts een kleine vermindering van de totale SGRQ-score in vergelijking met placebo waargenomen vanwege een onverwacht grote placeborespons ( $p = 0,598$ ) en het percentage patiënten dat klinisch betekenisvolle verbeteringen bereikte vanaf de baseline was 55,3% met Duaklir Genuair en 53,2% met placebo ( $p = 0,669$ ).

In de gepoolde analyse van deze twee onderzoeken vertoonde Duaklir Genuair grotere verbeteringen in de totale SGRQ-score in vergelijking met formoterol (-1,7 eenheden;  $p = 0,018$ ) of aclidinium (-0,79 eenheden,  $p = 0,273$ ). Bovendien had een groter percentage patiënten dat Duaklir Genuair kreeg een respons met een klinisch betekenisvolle verbetering in de totale SGRQ-score in vergelijking met zowel aclidinium als formoterol (56,6% in vergelijking met respectievelijk 53,9% en 52,2%; en respectievelijk  $p = 0,603$  en  $p = 0,270$ ).

##### *Vermindering van COPD-exacerbatie*

De gepoolde analyse van de doeltreffendheid van de twee 6 maanden durende fase III-onderzoeken liet een statistisch significante afname zien van 29% in de frequentie van matig-ernstige of ernstige

exacerbaties (die moesten worden behandeld met antibiotica of corticosteroïden of die leidden tot ziekenhuisopname) met Duaklir Genuair in vergelijking met de placebo (percentages per patiënt per jaar: 0,29 vs. 0,42, respectievelijk;  $p=0,036$ ).

Daarnaast verlengde Duaklir Genuair de tijd tot de eerste matig-ernstige of ernstige exacerbatie in vergelijking met de placebo (hazard ratio=0,70;  $p=0,027$ ). Dit was statistisch significant.

#### *Gebruik van noodmedicatie*

Duaklir Genuair deed het gebruik van noodmedicatie dalen gedurende 6 maanden in vergelijking met de placebo (met 0,9 pufjes per dag [ $p<0,0001$ ]), acclidinium (met 0,4 pufjes/dag [ $p<0,001$ ]) en formoterol (met 0,2 pufjes/dag [ $p=0,062$ ]).

#### *Longvolumes, inspanningstolerantie en lichamelijke activiteit*

Het effect van Duaklir Genuair op longvolumes, inspanningstolerantie en lichamelijke activiteit werd onderzocht in een 8 weken durende parallelle, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie bij COPD-patiënten met hyperinflatie (functionele restcapaciteit [FRC] > 120%).

Na 4 weken behandelen verbeterde het primaire eindpunt van dal-FRC (vóór de ochtenddosering) ten opzichte van baseline met Duaklir Genuair ten opzichte van placebo (-0,125 l; 95%-BI=[-0,259, 0,010];  $p=0,069^*$ ).

Duaklir Genuair gaf verbeteringen ten opzichte van placebo in longvolumes 2-3 uur na dosering (FRC=-0,366 l [95%-BI=-0,515, -0,216;  $p<0,0001$ ], restvolume [RV]=-0,465 l [95%-BI=-0,648, -0,281;  $p<0,0001$ ] en inademiingscapaciteit [IC]= 0,293 l [95%-BI=0,208, 0,378;  $p<0,0001$ ]).

Duaklir Genuair gaf ook verbetering in inspanningstolerantie ten opzichte van placebo na 8 weken behandelen (55 seconden [95%-BI=5,6, 104,8;  $p=0,0292$ ]; baseline: 456 seconden).

Na 4 weken behandelen verbeterde Duaklir Genuair het aantal stappen per dag ten opzichte van placebo (731 stappen/dag; 95%-BI=279, 1181;  $p=0,0016$ ) en verminderde het percentage inactieve patiënten (<6000 stappen per dag) [40,8% tegenover 54,5%;  $p<0,0001$ ]. Bij patiënten die met Duaklir Genuair werden behandeld werd verbetering van de totale PROactive-score vastgesteld, vergeleken met placebo ( $p=0,0002$ ).

Beide behandelingsgroepen kregen daarna nog een gedragsinterventie van 4 weken. In de groep die met Duaklir Genuair behandeld werd, bleef het aantal stappen per dag hetzelfde, wat leidde tot een behandelingseffect van 510 stappen/dag ten opzichte van placebo ( $p=0,1588$ ) en een afname van het percentage inactieve patiënten (<6000 stappen/dag) ten opzichte van placebo (41,5% tegenover 50,4%;  $p=0,1134$ ).

\*Aangezien voor het primaire eindpunt geen statistische significantie werd bereikt, werden alle p-waarden voor de secundaire eindpunten getoetst op een nominaal significantieniveau van 0,05 en zijn geen formele statistische conclusies mogelijk.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Duaklir Genuair in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Wanneer acclidinium en formoterol in combinatie werden geïnhaleerd, vertoonde de farmacokinetiek van elk bestanddeel geen relevante verschillen ten opzichte van wat werd waargenomen wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

#### Absorptie

Na inhalatie van een enkele dosis Duaklir Genuair 340/12 microgram, werden acclidinium en formoterol snel geabsorbeerd in het plasma, en bereikten ze piekplasmaconcentraties binnen 5 minuten na inhalatie bij gezonde proefpersonen, en binnen 24 minuten na inhalatie bij patiënten met COPD. De piekplasmaconcentraties bij *steady-state* van acclidinium en formoterol waargenomen bij patiënten met COPD die gedurende 5 dagen waren behandeld met Duaklir Genuair tweemaal daags, werden bereikt binnen 5 minuten na inhalatie en bedroegen respectievelijk 128 pg/ml en 17 pg/ml.

### Distributie

De volledige longdepositie van geïnhaled acclidinium via Genuair bedroeg gemiddeld ongeveer 30% van de afgemeten dosis. De *in vitro* bepaalde plasma-eiwitbinding van acclidinium beantwoordt waarschijnlijk het meest aan de eiwitbinding van de metabolieten vanwege de snelle hydrolyse van acclidinium in plasma; de plasma-eiwitbinding was 87% voor de carboxylzuurmetabooliet en 15% voor de alcoholmetabooliet. Het belangrijkste plasma-eiwit dat aan acclidinium bindt is albumine.

De plasma-eiwitbinding van formoterol is 61% tot 64% (34% hoofdzakelijk aan albumine). Er treedt geen verzadiging van de bindingslocaties op in het concentratiebereik dat met therapeutische doses wordt bereikt.

### Biotransformatie

Acclidinium wordt snel en uitgebreid gehydrolyseerd tot zijn farmacologische inactieve alcohol- en carboxylzuurderivaten. De plasmaniveaus van de zuurmetabooliet zijn ongeveer 100 maal hoger dan die van de alcoholmetabooliet en de ongewijzigde actieve stof na inhalatie. De hydrolyse geschiedt zowel chemisch (niet-enzymatisch) als enzymatisch door esterasen, waarbij butyrylcholinesterase de belangrijkste menselijke esterase is die betrokken is bij de hydrolyse. De lage absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaled acclidinium (< 5%) is te verklaren uit het feit dat acclidinium een uitgebreide systemische en pre-systemische hydrolyse ondergaat, zowel wanneer het in de longen wordt afgezet als wanneer het wordt ingeslikt. Biotransformatie via CYP450-enzymen speelt een kleine rol in de totale metabole klaring van acclidinium. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat acclidinium in de therapeutische doses of de metabolieten ervan, geen enzymen remmen of induceren van het cytochroom P450 (CYP450) en geen esterasen (carboxylesterase, acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase) remmen. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat acclidinium of de metabolieten ervan geen substraten of remmers van P-glycoproteïne zijn.

Formoterol wordt voornamelijk geëlimineerd door metabole activiteit. De belangrijkste route bestaat uit directe glucuronidering, met O-demethylering gevolgd door conjugatie met glucuronide als verdere stofwisselingsroute. De cytochroom-P450-iso-enzymen CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 en CYP2A6 zijn betrokken bij de O-demethylering van formoterol. Formoterol is geen remmer van de CYP450-enzymen in therapeutisch relevante concentraties.

### Eliminatie

Na inhalatie van Duaklir Genuair 340/12 microgram werden met plasmamonstering tot 24 uur na de dosis voor acclidiniumbromide terminale halfwaardetijden waargenomen tussen 11 en 33 uur en voor formoterol tussen 12 en 18 uur.

De gemiddelde effectieve halfwaardetijden\* waargenomen voor zowel acclidinium als formoterol zijn circa 10 uur (gebaseerd op de accumulatieverhouding).

\* *Halfwaardetijd overeenkomend met productaccumulatie gebaseerd op een bekend doseringsschema.*

Na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld acclidinium 400 microgram aan gezonde proefpersonen, werd ongeveer 1% van de dosis in de urine uitgescheiden als ongewijzigd acclidiniumbromide. Tot 65% van de dosis werd uitgescheiden als metabolieten in de urine en tot 33% als metabolieten in de feces. Na het inhaleren van acclidinium 200 microgram en 400 microgram door gezonde proefpersonen of patiënten met COPD, was de uitscheiding in de urine van ongewijzigd

aclidinium zeer laag, ongeveer 0,1% van de toegediende dosis, wat erop wijst dat renale klaring een kleine rol speelt in de totale klaring van acclidinium uit plasma.

Het grootste deel van een dosis formoterol wordt in de lever getransformeerd en daarna uitgescheiden door de nieren. Na inhalatie wordt 6% tot 9% van de afgeleverde dosis formoterol ongewijzigd of als directe conjugaten van formoterol uitgescheiden in de urine.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met acclidinium/formoterol bij oudere patiënten. Daar er geen dosisaanpassingen nodig zijn voor geneesmiddelen met acclidinium of formoterol bij oudere patiënten, is er geen reden voor een dosisaanpassing van acclidinium/formoterol bij geriatrische patiënten.

#### *Patiënten met nier- en leverfunctiestoornis*

Er zijn geen gegevens over het specifieke gebruik van acclidinium/formoterol bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Aangezien geen dosisaanpassingen nodig zijn voor geneesmiddelen met acclidinium of formoterol bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen, is er geen reden voor dosisaanpassing van acclidinium/formoterol.

#### *Ras*

Na herhaalde inhalaties van Duaklir Genuair 340/12 microgram is de systemische blootstelling aan acclidinium en formoterol, gemeten aan de hand van de AUC, vergelijkbaar in Japanse en Kaukasische patiënten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen met acclidinium en formoterol. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

De effecten van acclidinium bij niet-klinische onderzoeken met betrekking tot de reproductietoxiciteit (foetotoxische effecten) en vruchtbaarheid (lichte dalingen in het bevruchtingspercentage, aantal corpora lutea, en pre- en postimplantatieverlies) werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Formoterol vertoonde verminderde vruchtbaarheid bij ratten (implantatieverlies), alsook een lagere vroege postnatale overleving en een lager geboortegewicht bij hoge systemische blootstelling aan formoterol. Een lichte stijging in de incidentie van uteriene leiomyomen werd waargenomen bij ratten en muizen; een effect dat als een klasse-effect gezien wordt bij knaagdieren na langdurige blootstelling aan hoge doses  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonisten.

Niet-klinische onderzoeken naar de effecten van acclidinium/formoterol op cardiovasculaire parameters vertoonden verhoogde hartslag en aritmieën bij blootstellingen die beduidend hoger waren dan de maximale menselijke blootstellingsindicatie, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Deze effecten zijn bekende overmatige farmacologische responsen waargenomen met  $\beta_2$ -agonisten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Te gebruiken binnen 60 dagen na opening van het zakje.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar de Genuair-inhalator beschermd in het afgesloten zakje tot de toedieningsperiode start.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De Genuair-inhalator is een hulpmiddel met meerdere componenten en is gemaakt van kunststof (polycarbonaat, acrylonitril-butadien-styreen, polyoxymethyleen, polyester-butyleen-tereftalaat, polypropyleen, polystyreen) en roestvrij staal. De inhalator is wit van kleur met een ingebouwde dosisindicator en een oranje doseerknop. Het mondstuk is afgedekt met een afneembare oranje beschermdop. De inhalator wordt geleverd in een afgesloten beschermend zakje van gelamineerd aluminium met een zakje silicagel droogmiddel, verpakt in een kartonnen doos.

Kartonnen doos die 1 inhalator met 30 doses bevat.

Kartonnen doos die 1 inhalator met 60 doses bevat.

Kartonnen doos die 3 inhalatoren met elk 60 doses bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Gebbruiksaanwijzing

*Aan de slag:*

**Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u het medicijn gaat gebruiken.**

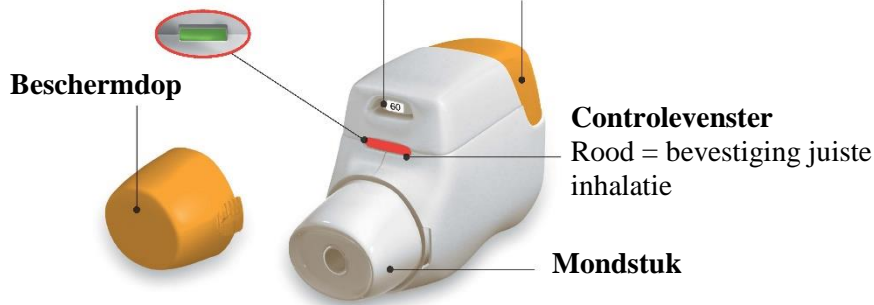
Raak vertrouwd met de onderdelen van de Genuair-inhalator.

### Controlevenster

Groen = inhalator klaar voor gebruik

Dosisindicator

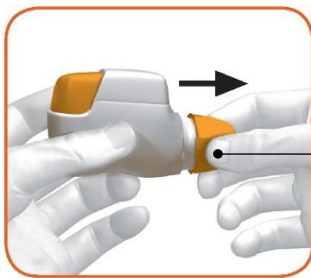
Oranje knop



Afbeelding A

### Voor gebruik

- Vóór het eerste gebruik, scheur het verzegelde zakje open en haal de inhalator eruit. Gooi het zakje en het droogmiddel weg.
- Druk de oranje knop niet in voordat u klaar bent om een dosis in te nemen.
- Verwijder de beschermdop door de pijltjes die aan beide zijden zijn aangebracht lichtjes in te drukken (Afbeelding B).

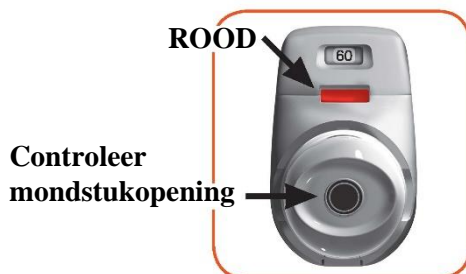


Hier indrukken en trekken.

Afbeelding B

### STAP 1: Uw dosis klaarzetten

- 1.1 Kijk in de opening van het mondstuk en zorg ervoor dat niets het mondstuk blokkeert (Afbeelding C).
- 1.2 Kijk naar het controlevenster (hoort rood te zijn, Afbeelding C).



Afbeelding C

- 1.3 Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar u toe en de oranje knop naar boven (Afbeelding D).



**Afbeelding D**

1.4 Druk de oranje knop helemaal in om uw dosis te laden (Afbeelding E).

Wanneer u de knop helemaal indrukt, verandert het controlevenster van rood naar groen.

Zorg ervoor dat de oranje knop recht naar boven is gericht. **Kantel niet.**

1.5 Laat de oranje knop los (Afbeelding F).

Zorg ervoor dat u de knop loslaat zodat de inhalator correct kan werken.



**Afbeelding E**



**Afbeelding F**

**Stop en controleer:**

1.6 Controleer of het controlevenster nu groen is (Afbeelding G).

Uw medicijn is nu klaar om geïnhaleerd te worden.

Ga naar ‘STAP 2: Inhaleer uw medicijn’.



**Afbeelding G**

**Wat moet u doen als het controlevenster nog steeds rood is nadat u de knop heeft ingedrukt (Afbeelding H).**



**Afbeelding H**

Er staat geen dosis klaar. **Ga terug naar 'STAP 1 Uw dosis klaarzetten' en herhaal stappen 1.1 tot en met 1.6.**

## **STAP 2: Inhaleer uw medicijn**

Lees stap 2.1 tot en met 2.7 volledig door vóór gebruik. Kantel de inhalator niet.

2.1 Houd de inhalator weg van uw mond en **adem helemaal uit**. Adem nooit uit in de inhalator (Afbeelding I).



**Afbeelding I**

2.2 Houd uw hoofd rechtop, plaats het mondstuk tussen uw lippen en sluit uw lippen er strak omheen (Afbeelding J).

**Houd de oranje knop niet ingedrukt terwijl u inhaleert.**



**Afbeelding J**

2.3 Adem **krachtig en diep** in door uw mond. Blijf inademen zo lang als dat mogelijk is.

Een 'klik' zal u laten weten dat u correct inhaleert. Blijf zo lang mogelijk inademen nadat u de 'klik' heeft gehoord. Sommige patiënten kunnen de 'klik' niet horen. Gebruik het controlevenster om er zeker van te zijn dat u correct heeft geïnhaled.

2.4 Haal de inhalator uit uw mond.

2.5 Houd uw adem in zolang als dat mogelijk is.



2.6 Adem langzaam uit, weg van de inhalator.

Sommige patiënten kunnen een korrelig gevoel in hun mond ervaren of een licht zoete of bittere smaak. Neem geen extra dosis in als u niks proeft of voelt na het inhaleren.

### Stop en controleer:

2.7 Controleer of het controlevenster nu rood is (Afbeelding K). Dit betekent dat u uw medicijn correct heeft geïnhaleerd.



Afbeelding K

Wat te doen als het controlevenster na inhalatie nog steeds groen is (Afbeelding L).



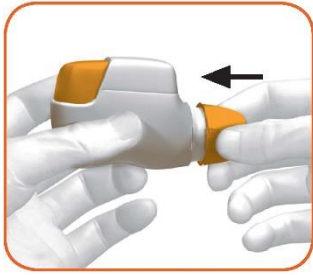
Afbeelding L

Dit betekent dat u uw medicijn niet correct heeft geïnhaleerd. **Ga terug naar 'STAP 2: Inhaleer uw medicijn' en herhaal stappen 2.1 tot en met 2.7.**

Als het venster nog steeds niet van kleur verandert naar rood, bent u misschien vergeten de oranje knop los te laten vóór inhalatie of misschien heeft u niet correct geïnhaleerd. In dat geval moet u het opnieuw proberen. Zorg dat u de oranje knop heeft losgelaten en dat u volledig heeft uitgeademd. Adem vervolgens krachtig en diep in door het mondstuk.

**Neem contact op met uw arts als u na verschillende pogingen nog niet correct heeft geïnhaleerd.**

Plaats de beschermdop terug op het mondstuk na elk gebruik (Afbeelding M), om vervuiling van de inhalator met stof en andere materialen te voorkomen. U dient uw inhalator weg te gooien als u de dop verliest.



**Afbeelding M**

*Aanvullende informatie:*

Wat moet u doen als u per ongeluk een dosis heeft voorbereid?

Bewaar uw inhalator met de beschermdop erop totdat het tijd is om uw medicijn te inhaleren, verwijder dan de dop en start bij stap 1.6.

Hoe werkt de dosisindicator?

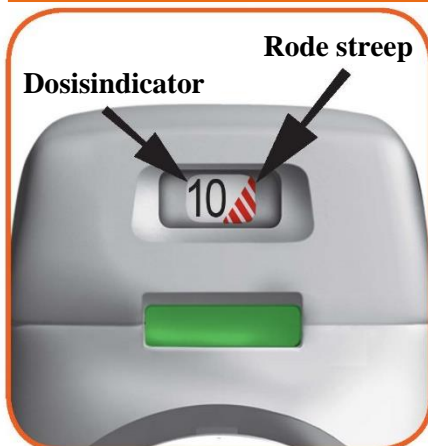
- De dosisindicator geeft het totale aantal resterende doses in de inhalator weer (Afbeelding N).
- Bij het eerste gebruik bevat elke inhalator ten minste 60 doses, of ten minste 30 doses, afhankelijk van de verpakkingsgrootte.
- Elke keer dat u een dosis laadt door op de oranje knop te drukken, zal de dosisindicator een klein stukje verschuiven in de richting van het volgende nummer (50, 40, 30, 20, 10 of 0).

Wanneer moet u een nieuwe inhalator aanschaffen?

U moet een nieuwe inhalator aanschaffen:

- Als uw inhalator beschadigd lijkt of als u de beschermdop verliest, of
- Wanneer er een rode streep verschijnt op de dosisindicator. Dit betekent dat u bijna de laatste dosis bereikt hebt (Afbeelding N), of
- Als uw inhalator leeg is (Afbeelding O).

**Dosisindicator verschuift  
langzaam van 60 naar 0:  
60, 50, 40, 30, 20, 10, 0**



**Afbeelding N**

Hoe weet u dat uw inhalator leeg is?

Wanneer de oranje knop niet helemaal terug naar boven komt en in het midden blijft steken, heeft u de laatste dosis bereikt (Afbeelding O). Zelfs als de oranje knop geblokkeerd is, kunt u uw laatste dosis nog inhaleren. Daarna kan de inhalator niet meer worden gebruikt en moet u een nieuwe inhalator gaan gebruiken.



**Afbeelding O**

#### Hoe moet u de inhalator schoonmaken?

Gebruik NOOIT water om de inhalator schoon te maken, want dit kan uw geneesmiddel beschadigen.

Als u uw inhalator wilt schoonmaken, veeg dan de buitenkant van het mondstuk af met een droge tissue of een droog papieren doekje.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2014  
Datum van de laatste verlenging: 23 augustus 2019

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor het indienen van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Indiening van de resultaten van het overeengekomen PASS-onderzoek (veiligheidsonderzoek na toekenning) voor acclidiniumbromide ter evaluatie van de algemene mortaliteit en de voorgestelde cardiovasculaire veiligheidseindpunten (met een bijkomend eindpunt van aritmie) bij patiënten met COPD die acclidinium/formoterol gebruiken, volgens een door het PRAC overeengekomen protocol.	2023

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Duaklir Genuair 340 microgram/12 microgram inhalatiepoeder  
aclidinium/formoterolfumaraatdihydraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke afgeleverde dosis bevat 396 microgram aclidiniumbromide (equivalent aan 340 microgram  
aclidinium) en 11,8 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: Lactose  
Zie de bijsluiter voor meer informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Inhalatiepoeder  
1 inhalator met 30 doses  
1 inhalator met 60 doses  
3 inhalatoren met elk 60 doses

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor inhalatie

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Te gebruiken binnen 60 dagen na opening van het zakje.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaar de Genuair-inhalator beschermd in het afgesloten zakje tot de toedieningsperiode start.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/964/001	1 inhalator met 60 doses
EU/1/14/964/002	3 inhalatoren met elk 60 doses
EU/1/14/964/003	1 inhalator met 30 doses

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

duaklir genuair

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**ALUMINIUM ZAKJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Duaklir Genuair 340 microgram/12 microgram inhalatiepoeder  
aclidinium/formoterolfumaraatdihydraat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Te gebruiken binnen 60 dagen na opening van het zakje.

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Bewaar de Genuair-inhalator beschermd in het afgesloten zakje tot de toedieningsperiode start.

[pijltje] Hier afscheuren

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INHALATOR ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Duaklir Genuair 340 mcg/12 mcg inhalatiepoeder  
aclidinium/formoterolfumaraatdihydraat

Voor inhalatie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Te gebruiken binnen 60 dagen na opening van het zakje.  
EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 doses  
60 doses

**6. OVERIGE**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Duaklir Genuair 340 microgram/12 microgram inhalatiepoeder aclidinium/formoterolfumaraatdihydraat**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Duaklir Genuair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Gebruiksaanwijzing

### **1. Wat is Duaklir Genuair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

#### **Wat is Duaklir Genuair?**

Dit geneesmiddel bevat twee actieve ingrediënten, namelijk aclidinium en formoterolfumaraatdihydraat. Beide behoren tot een groep geneesmiddelen met de naam bronchodilatantia (luchtwegverwijders). Bronchodilatantia ontspannen de spieren in de luchtwegen waardoor de luchtwegen meer openen. Dit helpt u om gemakkelijker te ademen. De Genuair-inhalator levert de werkzame bestanddelen direct in uw longen af bij het inademen.

#### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Duaklir Genuair wordt gebruikt voor volwassen patiënten met ademhalingsproblemen door een longaandoening, namelijk chronische obstructieve longziekte (COPD), waarbij de luchtwegen en de luchtzakjes in de longen beschadigd of geblokkeerd raken. Door de luchtwegen te verwijden, helpt het geneesmiddel symptomen zoals kortademigheid te verlichten. Regelmatig gebruik van Duaklir Genuair zal de effecten van COPD op uw dagelijks leven verminderen.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt, als u één van de volgende aandoeningen/symptomen heeft:

- u heeft astma. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt voor de behandeling van astma.
- u heeft hartproblemen.
- u heeft epilepsie.

- u heeft schildklierproblemen (thyreotoxicose).
- u heeft een tumor in een van uw bijniere(n) (feochromocytoom).
- u heeft problemen bij het plassen of problemen door prostaatvergroting.
- u heeft een oogaandoening met de naam nauwekamerhoekglaucoom, die tot een verhoogde druk in het oog leidt.

**Stop met het gebruik van Duaklir Genuair en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende zaken ondervindt:**

- U krijgt onmiddellijk na het gebruik van het geneesmiddel plotseling een beklemmend gevoel op de borst, hoesten, een piepende ademhaling of ademnood. Zie rubriek 4.

Duaklir Genuair wordt gebruikt als (langdurige) onderhoudsbehandeling voor COPD. U mag dit geneesmiddel niet gebruiken voor de behandeling van een plotselinge aanval van ademnood of piepende ademhaling.

Als uw gebruikelijke symptomen van COPD (ademnood, piepende ademhaling, hoest) niet verbeteren, of verslechteren, terwijl u Duaklir Genuair gebruikt, moet u het gebruik voortzetten, maar zo snel mogelijk uw arts bezoeken omdat u mogelijk een ander geneesmiddel moet krijgen.

Als u halo's ziet rond lichten of gekleurde beelden, als u pijn of ongemak krijgt in de ogen of als u tijdelijk wazig ziet, ga dan zo snel mogelijk naar uw arts voor advies.

Een droge mond werd waargenomen met geneesmiddelen zoals Duaklir Genuair. Op de lange termijn kan droge mond gepaard gaan met tandbederf, het is dus belangrijk speciale aandacht te besteden aan de mondhygiëne.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Duaklir Genuair is niet bestemd voor gebruik bij kinderen of jongeren jonger dan 18 jaar.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Duaklir Genuair nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Als u Duaklir Genuair samen met bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt, kan het effect van Duaklir Genuair of de andere geneesmiddelen veranderen.

Informeer uw arts of apotheker als u één van de volgende gebruikt:

- Alle geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met Duaklir Genuair voor de behandeling van ademhalingsproblemen.
- Geneesmiddelen die het kaliumgehalte in het bloed doen dalen. Hiertoe behoren:
  - corticosteroïden die u via de mond inneemt (zoals prednisolon),
  - diuretica (zoals furosemide of hydrochloorthiazide),
  - bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van ademhalingsaandoeningen (zoals theofylline).
- Geneesmiddelen met de naam bètablokkers die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk of andere hartproblemen (zoals atenolol of propranolol) of voor de behandeling van glaucoom (zoals timolol).
- Geneesmiddelen die een type verandering in de elektrische activiteit van het hart kunnen veroorzaken, namelijk verlenging van het QT-interval (waargenomen op een electrocardiogram). Hiertoe behoren geneesmiddelen voor de behandeling van:
  - depressie (zoals monoamineoxidaseremmers of tricyclische antidepressiva),
  - bacteriële infecties (zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine),
  - allergische reacties (antihistaminica).

**Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag

Duaklir Genuair niet gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft tenzij uw arts u zegt dit te doen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat Duaklir Genuair invloed heeft op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kan dit geneesmiddel wazig zien of duizeligheid veroorzaken. Als u één van deze bijwerkingen ondervindt, mag u niet rijden of geen machines bedienen tot de duizeligheid is verdwenen of uw zicht weer normaal is.

### **Duaklir Genuair bevat lactose**

Dit geneesmiddel bevat lactose. Als uw arts u heeft gezegd dat u bepaalde suikers niet verdraagt, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosering is één inhalatie 's ochtends en één inhalatie 's avonds.
- U kunt Duaklir Genuair op elk moment voor of na het eten of drinken gebruiken.
- De effecten van Duaklir Genuair houden 12 uur lang aan; daarom moet u proberen om Duaklir Genuair elke ochtend en elke avond op hetzelfde tijdstip te gebruiken; dit zorgt ervoor dat er altijd voldoende van het medicijn in uw lichaam zit om u gedurende de hele dag en nacht te helpen om gemakkelijker te ademen. Op vaste tijdstippen uw medicijn gebruiken helpt u ook om het niet te vergeten.
- De aanbevolen dosis kan worden gebruikt voor oudere patiënten en voor patiënten met nier- of leverproblemen. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij deze patiënten.
- Duaklir Genuair is voor inhalatie.
- **Gebruiksaanwijzing:** Raadpleeg de gebruiksaanwijzing aan het eind van deze bijsluiter voor instructies voor het gebruik van de Genuair-inhalator. Als u twijfelt over het gebruik van Duaklir Genuair, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

COPD is een chronische ziekte; daarom is Duaklir Genuair voor langdurig gebruik. Dit geneesmiddel moet iedere dag, tweemaal per dag worden gebruikt, en niet alleen wanneer u ademhalingsproblemen of andere symptomen van COPD ondervindt.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u denkt dat u meer Duaklir Genuair heeft gebruikt dan u zou mogen, is er meer kans dat u er bijwerkingen van ondervindt, zoals wazig zien, droge mond, misselijkheid, beven/schudden, hoofdpijn, hartkloppingen of verhoogde bloeddruk; daarom moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp gaan. Laat de verpakking van Duaklir Genuair zien. Het kan zijn dat u medische hulp moet krijgen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis Duaklir Genuair vergeten bent, neem het dan zo spoedig mogelijk, en neem uw volgende dosis op het gewone tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Dit geneesmiddel is bestemd voor langdurig gebruik. Als u de behandeling wilt stoppen, overleg dan eerst met uw arts, want uw symptomen kunnen verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**



Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van dit geneesmiddel en neem direct contact op met uw arts als:

- zwelling optreedt van uw gezicht, keel, lippen of tong (met of zonder ademhalings- of slikproblemen), ernstige jeukende zwellingen op de huid (netelroos) want dit kunnen verschijnselen van een allergische reactie zijn. Hoe vaak deze reactie voorkomt kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.
- een beklemmend gevoel op de borst, hoesten, een piepende ademhaling of ademnood optreedt onmiddellijk na het gebruik van het geneesmiddel. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening met de naam 'paradoxaal bronchospasme'; dit is een overmatige en verlengde samentrekking van de spieren van de luchtwegen onmiddellijk na de behandeling met een luchtwegverwijder. Deze bijwerking kan zelden voorkomen (kan optreden bij 1 op de 1.000 personen).

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:** als u één van deze bijwerkingen ondervindt, breng uw arts dan onmiddellijk op de hoogte.

**Soms** (kan optreden bij 1 op de 100 personen)

- Spierzwakte, spiertrekkingen en/of afwijkend hartritme, want dit kunnen symptomen zijn van een daling van het kaliumgehalte in uw bloed
- Vermoeidheid, meer dorst en/of vaker moeten plassen dan gewoonlijk, want dit kunnen symptomen zijn van een verhoogd suikergehalte in uw bloed
- Hartkloppingen, want dit kan een symptoom zijn van een ongewoon snelle hartslag of een afwijkend hartritme.

**Zelden** (kan optreden bij 1 op de 1.000 personen)

- Plotse ademhalings- of slikproblemen, zwelling van de tong, keel, lippen of het gezicht, huiduitslag en/of jeuk - dit kunnen symptomen zijn van een allergische reactie.

**Andere bijwerkingen die kunnen optreden tijdens het gebruik van Duaklir Genuair:**

**Vaak** (kan optreden bij 1 op de 10 personen)

- Een combinatie van keelpijn en lopende neus - dit kunnen symptomen zijn van nasofaryngitis
- Hoofdpijn
- Pijn bij het plassen en/of vaker plassen - dit kunnen symptomen zijn van een urineweginfectie
- Hoesten
- Diarree
- Een geblokkeerde, lopende of verstopte neus en/of pijn of een drukkend gevoel in de kaken of het voorhoofd - dit kunnen symptomen zijn van sinusitis
- Duizeligheid
- Spierkrampen
- Misselijkheid
- Slaapproblemen
- Droge mond
- Spierpijn
- Abces (infectie) in het weefsel aan de tandbasis
- Verhoogde concentratie van een eiwit dat in de spieren wordt aangetroffen en creatinekinase heet.
- Beven/schudden
- Angst

**Soms voorkomend**

- Snelle hartslag (tachycardie)
- Pijn of een beklemmend gevoel op de borst (angina pectoris)

- Wazig zien
- Veranderingen in de klank van de stem (dysfonie)
- Problemen met het plassen of een gevoel dat uw blaas niet volledig leeg is (urineretentie)
- Een afwijking op het hartfilmpje (verlenging van het QT-interval) wat mogelijk kan leiden tot een abnormaal hartritme
- Verstoorde smaak (dysgeusie)
- Irritatie van de keel
- Ontsteking van de mond (stomatitis)
- Verhoogde bloeddruk
- Agitatie
- Huiduitslag
- Jeuken van de huid

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket, de kartonnen doos en het zakje van de inhalator na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaar de Genuair-inhalator beschermd in het afgesloten zakje tot de toedieningsperiode start.

Te gebruiken binnen 60 dagen na opening van het zakje.

Gebruik de Duaklir-Genuair niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat er mee geknoeid is.

Nadat u de laatste dosis heeft geïnhaleerd, moet de inhalator worden afgevoerd. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn aclidinium en formoterolfumaraatdihydraat. Elke afgeleverde dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 396 microgram aclidiniumbromide, equivalent aan 340 microgram aclidinium en 11,8 microgram formoterolfumaraatdihydraat.
- De andere stof in dit middel is lactosemonohydraat (zie einde van rubriek 2 onder “Duaklir Genuair bevat lactose” voor meer informatie).

### **Hoe ziet Duaklir Genuair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Duaklir Genuair is een wit of nagenoeg wit inhalatiepoeder.

De Genuair-inhalator is een wit apparaatje met een ingebouwde dosisindicator en een oranje doseerknop. Het mondstuk is afgedekt met een afneembare oranje beschermdop. De inhalator wordt

geleverd in een beschermend afgesloten zakje van gelamineerd aluminium met een zakje droogmiddel. Nadat de inhalator uit het zakje is gehaald, moeten het zakje en het zakje droogmiddel weggegooid worden.

Geleverde verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 inhalator met 30 doses.

Kartonnen doos met 1 inhalator met 60 doses.

Kartonnen doos met 3 inhalatoren met elk 60 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 67 44

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

**Gebruiksaanwijzing**

Dit deel bevat informatie over hoe u uw Genuair-inhalator moet gebruiken. Het is belangrijk dat u deze informatie doorneemt aangezien de Genuair-inhalator anders kan werken dan de inhalatoren die u eerder heeft gebruikt. Op [www.genuair.com](http://www.genuair.com) en via de onderstaande code is een videodemonstratie beschikbaar over het gebruik van de Genuair-inhalator. Als u vragen heeft over hoe u uw inhalator moet gebruiken, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor uitleg.



Deze gebruiksaanwijzing is verdeeld in de volgende rubrieken:

- Aan de slag

- Stap 1: Uw dosis voorbereiden
- Stap 2: Uw medicijn inhaleren
- Aanvullende informatie

## Aan de slag

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u het medicijn gaat gebruiken.

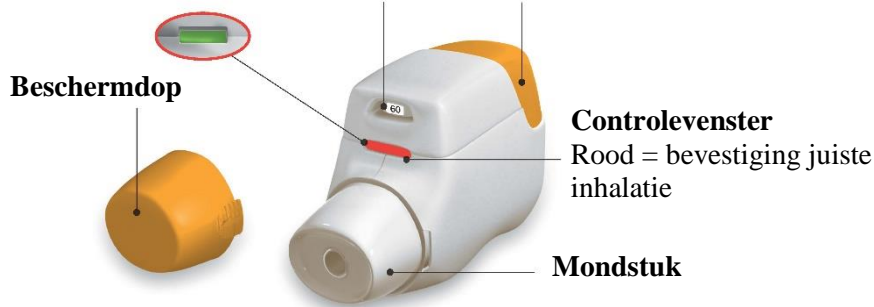
Raak vertrouwd met de onderdelen van de Genuair-inhalator.

### Controlevenster

Groen = inhalator klaar voor gebruik

Dosisindicator

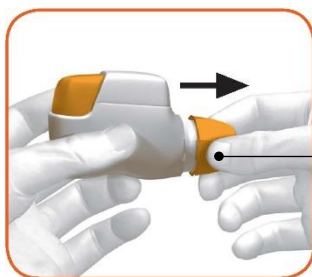
Oranje knop



Afbeelding A

### Voor gebruik

- Scheur vóór het eerste gebruik, het verzegelde zakje open en haal de inhalator eruit. Gooi het zakje en het droogmiddel weg.
- Druk de oranje knop niet in voordat u klaar bent om een dosis in te nemen.
- Verwijder de beschermdop door de pijltjes die aan beide zijden zijn aangebracht lichtjes in te drukken (Afbeelding B).

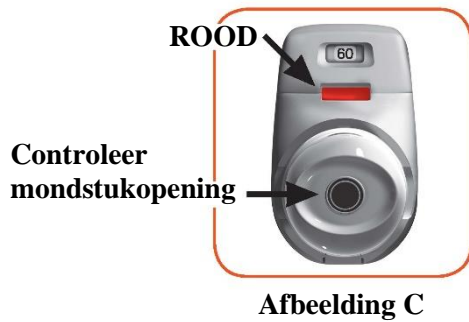


Hier indrukken en trekken.

Afbeelding B

### STAP 1: Uw dosis klaarzetten

- 1.1 Kijk in de opening van het mondstuk en zorg ervoor dat niets het mondstuk blokkeert (Afbeelding C).
- 1.2 Kijk naar het controlevenster (hoort rood te zijn, Afbeelding C).



1.3 Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar u toe en de oranje knop naar boven (Afbeelding D).



1.4 Druk de oranje knop helemaal in om uw dosis te laden (Afbeelding E).

Wanneer u de knop helemaal indrukt, verandert het controlevenster van rood naar groen.

Zorg ervoor dat de oranje knop recht naar boven is gericht. **Kantel niet.**

1.5 Laat de oranje knop los (Afbeelding F).

Zorg ervoor dat u de knop loslaat zodat de inhalator correct kan werken.



**Stop en controleer:**

1.6 Controleer of het controlevenster nu groen is (Afbeelding G).

Uw medicijn is nu klaar om geïnhaleerd te worden.

Ga naar 'STAP 2: Inhaleer uw medicijn'.



Afbeelding G

Wat moet u doen als het controlevenster nog steeds rood is nadat u de knop heeft ingedrukt (Afbeelding H).



Afbeelding H

Er staat geen dosis klaar. Ga terug naar 'STAP 1 Uw dosis klaarzetten' en herhaal stappen 1.1 tot en met 1.6.

## STAP 2: Inhaleer uw medicijn

Lees stap 2.1 tot en met 2.7 volledig door vóór gebruik. Kantel de inhalator niet.

2.1 Houd de inhalator weg van uw mond en **adem helemaal uit**. Adem nooit uit in de inhalator (Afbeelding I).



Afbeelding I

2.2 Houd uw hoofd rechtop, plaats het mondstuk tussen uw lippen en sluit uw lippen er strak omheen (Afbeelding J).

Houd de oranje knop niet ingedrukt terwijl u inhaleert.



**Afbeelding J**

2.3 Adem **krachtig en diep** in door uw mond. Blijf inademen zo lang als dat mogelijk is.

Een 'klik' zal u laten weten dat u correct inhaleert. Blijf zo lang mogelijk inademen nadat u de 'klik' heeft gehoord. Sommige patiënten kunnen de 'klik' niet horen. Gebruik het controlevenster om er zeker van te zijn dat u correct heeft geïnhaled.

2.4 Haal de inhalator uit uw mond.

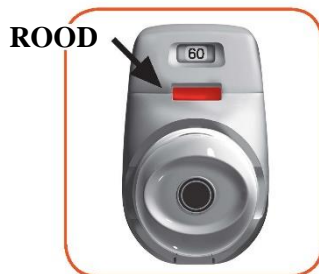
2.5 Houd uw adem in zolang als dat mogelijk is.

2.6 Adem langzaam uit, weg van de inhalator.

Sommige patiënten kunnen een korrelig gevoel in hun mond ervaren of een licht zoete of bittere smaak. Neem geen extra dosis in als u niks proeft of voelt na het inhaleren.

#### **Stop en controleer:**

2.7 Controleer of het controlevenster nu rood is (Afbeelding K). Dit betekent dat u uw medicijn correct heeft geïnhaled.



**Afbeelding K**

**Wat te doen als het controlevenster na inhalatie nog steeds groen is (Afbeelding L).**



**Afbeelding L**

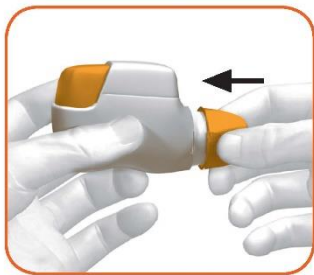


Dit betekent dat u uw medicijn niet correct heeft geïnhaleerd. **Ga terug naar ‘STAP 2: Inhaleer uw medicijn’ en herhaal stappen 2.1 tot en met 2.7.**

Als het venster nog steeds niet van kleur verandert naar rood, bent u misschien vergeten de oranje knop los te laten vóór inhalatie of misschien heeft u niet correct geïnhaleerd. In dat geval moet u het opnieuw proberen. Zorg dat u de oranje knop heeft losgelaten en dat u volledig heeft uitgeademd. Adem vervolgens krachtig en diep in door het mondstuk.

**Neem contact op met uw arts als u na verschillende pogingen nog niet correct heeft geïnhaleerd.**

Plaats de beschermdop terug op het mondstuk na elk gebruik (Afbeelding M), om vervuiling van de inhalator met stof en andere materialen te voorkomen. U dient uw inhalator weg te gooien als u de dop verliest.



**Afbeelding M**

### **Aanvullende informatie**

Wat moet u doen als u per ongeluk een dosis heeft voorbereid?

Bewaar uw inhalator met de beschermdop erop totdat het tijd is om uw medicijn te inhaleren, verwijder dan de dop en start bij stap 1.6.

Hoe werkt de dosisindicator?

- De dosisindicator geeft het totale aantal resterende doses in de inhalator weer (Afbeelding N).
- Bij het eerste gebruik bevat elke inhalator ten minste 60 doses, of ten minste 30 doses, afhankelijk van de verpakkingsgrootte.
- Elke keer dat u een dosis laadt door op de oranje knop te drukken, zal de dosisindicator een klein stukje verschuiven in de richting van het volgende nummer (50, 40, 30, 20, 10 of 0).

Wanneer moet u een nieuwe inhalator aanschaffen?

U moet een nieuwe inhalator aanschaffen:

- Als uw inhalator beschadigd lijkt of als u de beschermdop verliest, of
- Wanneer er een rode streep verschijnt op de dosisindicator. Dit betekent dat u bijna de laatste dosis bereikt hebt (Afbeelding N), of
- Als uw inhalator leeg is (Afbeelding O).

**Dosisindicator verschuift  
langzaam van 60 naar 0:  
60, 50, 40, 30, 20, 10, 0**



**Afbeelding N**

Hoe weet u dat uw inhalator leeg is?

Wanneer de oranje knop niet helemaal terug naar boven komt en in het midden blijft steken, heeft u de laatste dosis bereikt (Afbeelding O). Zelfs als de oranje knop geblokkeerd is, kunt u uw laatste dosis nog inhaleren. Daarna kan de inhalator niet meer worden gebruikt en moet u een nieuwe inhalator gaan gebruiken.



**Afbeelding O**

Hoe moet u de inhalator schoonmaken?

Gebruik **NOOIT** water om de inhalator schoon te maken, want dit kan uw geneesmiddel beschadigen.

Als u uw inhalator wilt schoonmaken, veeg dan de buitenkant van het mondstuk af met een droge tissue of een droog papieren doekje.

## **BIJLAGE IV**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor aclidiniumbromide / formotorolfumaraatdihydraat, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens de rapportageperiode van de PSUR, werd onderzoek D6560C00002 afgerond en het toonde aan dat het aantal patiënten met de bijwerking perifeer oedeem aanzienlijk lager was in de aclidiniumgroep dan in de placebogroep. Ook in gecombineerde onderzoeken met Duaklir Genuair/Brimica Genuair en het monocomponent, kwam perifeer oedeem aanzienlijk minder vaak voor bij de actieve behandeling dan bij placebo. Postmarketing rapporten van perifeer oedeem lieten bovendien geen positieve rechallenge zien. Gebaseerd op bovengenoemde data, heeft het PRAC besloten dat perifeer oedeem uit de lijst met bijwerkingen verwijderd mag worden in rubriek 4.8 van de SPC en dat 'Zwelling van de handen, enkels of voeten' uit rubriek 4 van de bijsluiter mag worden gehaald.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor aclidiniumbromide / formotorolfumaraatdihydraat is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) aclidiniumbromide / formotorolfumaraatdihydraat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.