

APPROVED

14 Nov 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eklira Genuair 322 microgram inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 375 µg acclidiniumbromide, het equivalent van 322 µg acclidinium. Dit stemt overeen met een afgemeten dosis van 400 µg acclidiniumbromide, het equivalent van 343 µg acclidinium.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Iedere afgeleverde dosis bevat ongeveer 12 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 groene doseerknop.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eklira Genuair is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie voor de verlichting van symptomen van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één inhalatie van 322 microgram acclidinium tweemaal daags.

Indien een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden genomen. Indien het echter bijna tijd is voor de volgende dosis, moet de gemiste dosis worden overgeslagen.

Ouderen

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Eklira Genuair bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Patiënten moeten instructies ontvangen over het correct toedienen van het product 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, die samen met de inhalator in elke verpakking zit, zorgvuldig door te nemen.

Voor de gebruiksaanwijzing, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor aclidiniumbromide of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Paradoxaal bronchospasme:

De toediening van Eklira Genuair kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. Indien dit zou gebeuren, moet de behandeling met Eklira Genuair worden gestopt en moeten andere behandelingen worden overwogen.

Verslechtering van de ziekte:

Aclidiniumbromide is een bronchusverwijder voor onderhoudsbehandeling en mag niet worden gebruikt voor verlichting van acute episodes van bronchospasme, d.w.z. als een “rescue”-therapie. Bij een verandering in intensiteit van de COPD terwijl de patiënt met acclidiniumbromide wordt behandeld, en waarbij de patiënt aanvullende “rescue”-medicatie nodig vindt, moet een herevaluatie van de patiënt en het behandelingschema van de patiënt worden uitgevoerd.

Cardiovasculaire effecten:

Eklira Genuair moet met de nodige zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten die een myocardinfarct hadden in de afgelopen 6 maanden, die onstabiele angina pectoris hadden, die een nieuwe diagnose van aritmie in de afgelopen 3 maanden hadden, of die in het ziekenhuis werden opgenomen tijdens de afgelopen 12 maanden voor hartfalen van functionele klasse III en IV volgens de “New York Heart Association”. In klinische onderzoeken is er weinig ervaring opgedaan bij patiënten met bijkomende cardiovasculaire ziekten (zie rubriek 5.1). Deze aandoeningen kunnen beïnvloed worden door het anticholinerge werkingsmechanisme.

Anticholinerge werking

Een droge mond, wat werd waargenomen bij anticholinerge behandelingen, kan op lange termijn gepaard gaan met tandbederf (cariës).

Rekening houdend met de anticholinerge werking moet acclidiniumbromide met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie of blaashalsobstructie of met nauwehoekglaucoom (hoewel direct contact van het product met de ogen zeer onwaarschijnlijk is).

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat lactose. 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

De gelijktijdige toediening van acclidiniumbromide met andere anticholinergica-bevattende geneesmiddelen is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

Hoewel er geen formeel *in-vivo*-onderzoek werd uitgevoerd naar interacties tussen geneesmiddelen, werd geïnhaleerd acclidiniumbromide gelijktijdig gebruikt met andere COPD-geneesmiddelen, waaronder sympathomimetische bronchodilatoria, methylxanthines, en orale en geïnhaleerde steroïden zonder klinische aanwijzingen van geneesmiddeleninteracties.

Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat acclidiniumbromide of de metaboliëten van acclidiniumbromide in de therapeutische dosis naar verwachting geen aanleiding zullen geven tot interacties met actieve stoffen die substraten zijn van P-glycoproteïne (P-gp), of actieve stoffen die door cytochroom P450-enzymen (CYP450) en esterasen worden gemetaboliseerd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van acclidiniumbromide bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is foetotoxiciteit alleen gebleken met doses die veel hoger waren dan de maximale menselijke blootstelling aan acclidiniumbromide (zie rubriek 5.3). Acclidiniumbromide mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acclidiniumbromide/metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat kleine hoeveelheden acclidiniumbromide/metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Eklira Genuair moet worden gestaakt/onthouden, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoek bij ratten is een lichte vermindering in vruchtbaarheid alleen gebleken met doses die veel hoger waren dan de maximale menselijke blootstelling aan acclidiniumbromide (zie rubriek 5.3). Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat acclidiniumbromide toegediend in de aanbevolen dosis de vruchtbaarheid bij de mens zou aantasten.

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

Acclidiniumbromide zou een geringe invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoofdpijn, duizeligheid of wazig zien na toediening van acclidiniumbromide (zie rubriek 4.8) kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met Eklira Genuair waren hoofdpijn (6,6%) en nasofaryngitis (5,5%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De aan de hieronder vermelde bijwerkingen toegewezen frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen (d.w.z. voorvallen toegeschreven aan Eklira Genuair) waargenomen met Eklira Genuair 322 µg (636 patiënten) in de gepoolde analyse van één 6 maanden en twee 3 maanden durende gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

In een placebogecontroleerd onderzoek bij 1791 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD die maximaal 36 maanden met Eklira Genuair werden behandeld, zijn er geen andere bijwerkingen vastgesteld.

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

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sinusitis	Vaak
	Nasofaryngitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden
	Angio-oedeem	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Anafylactische reactie	Niet bekend
	Hoofdpijn	Vaak
Oogaandoeningen	Duizeligheid	Soms
	Wazig zien	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie	Soms
	Palpitaties	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dysfonie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Droge mond	Soms
	Stomatitis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms
	Jeuk	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie	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

Hoge doses acclidiniumbromide kunnen leiden tot anticholinerge klachten en symptomen. Er werden echter enkelvoudige geïnhaleerde doses tot 6.000 µg acclidiniumbromide toegediend aan gezonde proefpersonen zonder systemische anticholinerge bijwerkingen. Bovendien werden geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gezonde proefpersonen na toediening van doses tot 800 µg acclidiniumbromide tweemaal daags gedurende 7 dagen.

Acute intoxicatie door het per ongeluk inslikken van een geneesmiddel met acclidiniumbromide is onwaarschijnlijk, door de lage orale biologische beschikbaarheid en doordat het doseermecanisme van de Genuair-inhalator door de ademhaling wordt geactiveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, anticholinergica, ATC-code: R03BB05.

Werkingsmechanisme

Acclidiniumbromide is een competitieve, selectieve muscarinereceptorantagonist (ook bekend als een anticholinergicum), met een langere verblijftijd op de M₃-receptoren dan de M₂-receptoren. M₃-receptoren mediëren het samentrekken van het gladde spierweefsel van de luchtwegen.

Geïnhaleerd acclidiniumbromide werkt lokaal in de longen, antagoniseert M₃-receptoren van het gladde spierweefsel van de luchtwegen en induceert bronchodilatatie. Niet-klinische *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken hebben een snelle, dosisafhankelijke en langdurige remming door acclidinium van bronchoconstrictie die is geïnduceerd door acetylcholine aangetoond. Acclidiniumbromide wordt snel afgebroken in het plasma, daarom is de mate van systemische anticholinerge bijwerkingen laag.

Farmacodynamische effecten

Klinische onderzoeken naar de doeltreffendheid hebben aangetoond dat Eklira Genuair klinisch relevante verbeteringen van de longfunctie teweegbracht (gemeten aan de hand van het geforceerd expiratoir één-secondevolume [FEV₁]) gedurende 12 uur na een toediening 's ochtends en 's avonds; deze resultaten waren merkbaar binnen 30 minuten na de eerste dosis (verhoging ten opzichte van de baseline van 124-133 ml). Maximale bronchodilatatie werd bereikt binnen 1-3 uur na de toediening met gemiddelde piekwaarden van de verbetering in FEV₁ ten opzichte van de baseline van 227-268 ml bij *steady state*.

Cardiale elektrofysiologie

Er werden geen effecten waargenomen op het QT-interval (gecorrigeerd met ofwel de Fridericia- ofwel de Bazett-methode of individueel gecorrigeerd) wanneer acclidiniumbromide (200 µg of 800 µg) in een diepgaand onderzoek naar QT eenmaal daags gedurende 3 dagen aan gezonde proefpersonen werd toegediend.

Bovendien werden geen klinisch significante effecten van Eklira Genuair op het hartritme waargenomen met 24-uurs Holter-monitoring na 3 maanden behandeling van 336 patiënten (164 van deze patiënten kregen Eklira Genuair 322 µg tweemaal daags).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma van Eklira Genuair waren 269 patiënten geïnccludeerd die met Eklira Genuair 322 µg tweemaal daags werden behandeld in één 6 maanden durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek en 190 patiënten die met Eklira Genuair 322 µg tweemaal daags werden behandeld in één 3 maanden durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. De doeltreffendheid werd gemeten aan de hand van de longfunctie en symptomatische resultaten zoals ademnood, ziektespecifieke gezondheidstoestand, gebruik van "rescue"-medicatie en het optreden van exacerbaties. In de veiligheidsonderzoeken op lange termijn was Eklira Genuair geassocieerd met bronchusverwijdende werkzaamheid wanneer het werd toegediend voor een behandelperiode van 1 jaar.

Bronchodilatatie

In het 6 maanden durend onderzoek ondervonden de patiënten die Eklira Genuair 322 µg tweemaal daags kregen een klinisch relevante verbetering van hun longfunctie (gemeten aan de hand van FEV₁). De maximale bronchusverwijdende effecten waren duidelijk aanwezig vanaf dag één en bleven aanhouden gedurende de behandelperiode van 6 maanden. Na 6 maanden behandeling was de gemiddelde verbetering in predosis FEV₁ 's ochtends (dalwaarde) vergeleken met placebo 128 ml (95% BI=85-170; p< 0,0001).

Er werden vergelijkbare waarnemingen gedaan met Eklira Genuair in het 3 maanden durende onderzoek.

Ziektespecifieke gezondheidstoestand en symptomatische voordelen

Eklira Genuair bracht klinisch relevante verbeteringen teweeg in de ademnood (beoordeeld aan de hand van de Transition Dyspnoea Index [TDI]) en ziektespecifieke gezondheidstoestand (beoordeeld aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). De onderstaande tabel toont de symptoomverlichting die bereikt werd na 6 maanden behandeling met Eklira Genuair.

Variabele	Behandeling		Verbetering ten opzichte van de placebo	p-waarde
	Eklira Genuair	Placebo		

TDI				
Percentage patiënten dat MCID ^a bereikte	56,9	45,5	1,68-voudige ^c toename in waarschijnlijkheid	0,004
Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline	1,9	0,9	1,0 eenheid	< 0,001
SGRQ				
Percentage patiënten dat MCID ^b bereikte	57,3	41,0	1,87-voudige ^c toename in waarschijnlijkheid	< 0,001
Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline	-7,4	-2,8	-4,6 eenheden	< 0,0001

a Minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID = “Minimal clinically important difference”) van minstens 1 eenheid verandering in TDI.

b MCID van minstens - 4 eenheden verandering op de SGRQ.

c Odds ratio, toename in de waarschijnlijkheid van het bereiken van MCID ten opzichte van placebo.

Patiënten die behandeld werden met Eklira Genuair hadden minder behoefte aan “rescue”-medicatie dan patiënten die met placebo werden behandeld (een vermindering van 0,95 puffjes per dag na 6 maanden [p=0,005]). Eklira Genuair verbeterde ook de dagelijkse symptomen van COPD (dyspneu, hoesten en ophoesten van sputum) en nachtelijke en ochtendsymptomen.

Een gepoolde analyse van de doeltreffendheid van de 6 maanden en 3 maanden durende placebogecontroleerde onderzoeken toonde een statistisch significante daling in het aantal matige tot ernstige exacerbaties (waarvoor behandeling met antibiotica of corticosteroïden nodig was of die leidden tot ziekenhuisopname) aan met aclidinium 322 µg tweemaal daags in vergelijking met placebo (verhouding per patiënt per jaar: respectievelijk 0,31 vs. 0,44; p=0,0149).

Langetermijnonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid tot maximaal 3 jaar

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallele groepen bij 3630 volwassen patiënten tussen 40 en 91 jaar oud met matige tot zeer ernstige COPD die maximaal 36 maanden met aclidiniumbromide werden behandeld, is het effect van dit middel op het optreden van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) onderzocht. De onderzoeksdeelnemers hadden een gemiddelde postbronchodilatatoire FEV1 van 47,9% van de voorspelde waarde en een gemiddelde score voor de CAT (COPD-beoordelingstest) van 20,7; van de deelnemers was 58,7% man en 90,7% Kaukasisch. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening en/of significante cardiovasculaire risicofactoren. In de 12 maanden na het bezoek voor het screeningonderzoek had 59,8% van de patiënten minstens één COPD-exacerbatie. Ongeveer 48% van de deelnemers had een voorgeschiedenis van ten minste 1 gedocumenteerd, eerder opgetreden cardiovasculair voorval: cerebrovasculaire aandoening (13,1%), coronaire hartziekte (35,4%), perifere vaatlijden of claudicatio intermittens (13,6%).

Het onderzoek had een voorvalgestuurde (event-driven) opzet en werd beëindigd nadat er voldoende MACE-voorvallen voor de analyse van de primaire uitkomstmaat voor veiligheid waren opgetreden. Bij patiënten die een MACE-voorval ondervonden, werd de behandeling beëindigd. Deze patiënten werden wel gevolgd tot het einde van het onderzoek. 70,7% van de patiënten ronden het onderzoek af met een beoordeling door de onderzoeker. De mediane behandelingstijd in de Eklira Genuair-groep en de placebogroep bedroeg respectievelijk 1,1 en 1 jaar. De mediane studieduur in de Eklira Genuair-groep en placebogroep bedroeg respectievelijk ongeveer 1,4 en 1,3 jaar.

De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was de tijd tot het eerste optreden van een MACE-voorval, gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale ischemische

beroerte. Het percentage patiënten met minstens één MACE-voorzval was 3,85% voor de acclidiniumgroep en 4,23% voor de placebo-groep. Bij toevoeging van Eklira Genuair aan de bestaande behandeling gaf het middel in vergelijking met placebo geen verhoogd risico op een MACE-voorzval bij patiënten met COPD (hazard ratio (HR) 0,89; 95% BI: 0,64 tot 1,23). De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval sluit een vooraf gedefinieerde risicomarge van 1,8 uit.

In het onderzoek was de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid gedefinieerd als de frequentie van matige of ernstige COPD-exacerbaties in het eerste jaar van de behandeling. Bij patiënten behandeld met Eklira Genuair was de exacerbatiefrequentie 22% lager (significant) in vergelijking met placebo (rate ratio [RR] 0,78; 95% BI: 0,68 tot 0,89; $p < 0,001$). Daarnaast werd met Eklira Genuair een statistisch significante vermindering van 35% in het aantal ziekenhuisopnamen vanwege COPD-exacerbaties in het eerste jaar waargenomen tijdens behandeling in vergelijking met placebo (RR 0,65; 95% BI: 0,48 tot 0,89; $p=0,006$).

Verder duurde het in het eerste jaar van de behandeling in de Eklira Genuair groep langer voordat de eerste matige of ernstige COPD-exacerbatie optrad dan in de placebo-groep. Patiënten in de acclidiniumbromidegroep hadden 18% minder kans op een exacerbatie (HR 0,82; 95% BI: [0,73 tot 0,92]; $p < 0,001$).

Inspanningstolerantie

In een 3 weken durend cross-over-, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek was Eklira Genuair – in vergelijking met placebo – geassocieerd met een statistisch significante verbetering van het uithoudingsvermogen bij inspanning met 58 seconden (95% BI = 9-108; $p = 0,021$; waarde vóór behandeling: 486 seconden). Eklira Genuair verminderde statistisch significant de hyperinflatie van de longen in rust (functionele restcapaciteit [FRC] = 0,197 l [95% BI = 0,321, 0,072; $p = 0,002$]; restvolume [RV] = 0,238 l [95% BI = 0,396, 0,079; $p = 0,004$] en verbeterde ook de dalwaarde van de inademingscapaciteit (met 0,078 l; 95% BI = 0,01, 0,145; $p = 0,025$) en verminderde dyspnoe tijdens inspanning (Borg-schaal) (met 0,63 Borg-eenheden; 95% BI = 1,11, 0,14; $p = 0,012$).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Acclidiniumbromide wordt snel geabsorbeerd uit de longen; de maximale plasmaconcentraties worden bij gezonde proefpersonen bereikt binnen 5 minuten na de inhalatie en doorgaans binnen de eerste 15 minuten bij COPD-patiënten. De fractie van de geïnhaleerde dosis die de systemische circulatie bereikt als ongewijzigd acclidinium is zeer laag en minder dan 5%.

Steady-state-piekplasmaconcentraties die werden bereikt door COPD-patiënten na inhalatie van droog poeder van 400 µg acclidiniumbromide waren ongeveer 224 pg/ml. *Steady-state*-plasmaconcentraties werden bereikt binnen zeven dagen van tweemaal daagse toediening.

Distributie

De volledige longdepositie van geïnhaleerd acclidiniumbromide via de Genuair-inhalator was ongeveer 30% van de afgemeten dosis.

De *in-vitro*-plasma-eiwitbinding van acclidiniumbromide stemde hoogstwaarschijnlijk overeen met de eiwitbinding van de metabolieten wegens de snelle hydrolyse van acclidiniumbromide in plasma; de plasma-eiwitbinding was 87% voor de carboxylzuurmetaboliet en 15% voor de alcoholmetaboliet. Het belangrijkste plasma-eiwit dat acclidiniumbromide bindt is albumine.

Biotransformatie

Aclidiniumbromide wordt snel en uitgebreid gehydrolyseerd tot zijn farmacologisch inactieve alcohol- en carboxylzuurderivaten. De hydrolyse gebeurt zowel chemisch (niet-enzymatisch) als enzymatisch door esterasen, waarbij butyrylcholine-esterase de belangrijkste bij de hydrolyse betrokken humane esterase is. De plasmaconcentraties van de zuurmetaboliëten zijn ongeveer 100 maal hoger dan de plasmaconcentraties van de alcoholmetaboliëten en de ongewijzigde actieve stof na inhalatie.

De lage absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaleerd acclidiniumbromide (< 5%) komt doordat acclidiniumbromide uitgebreide systemische en pre-systemische hydrolyse ondergaat.

Biotransformatie via CYP450-enzymen speelt een kleine rol in de totale metabole klaring van acclidiniumbromide.

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat acclidiniumbromide in de therapeutische dosis of de metaboliëten ervan, de cytochroom P450-enzymen (CYP450) niet remmen of induceren en de esterasen (carboxylesterase, acetylcholine-esterase en butyrylcholine-esterase) niet remmen. *In-vitro*-onderzoeken hebben uitgewezen dat acclidiniumbromide of de metaboliëten van acclidiniumbromide geen substraten voor of remmers van P-glycoproteïnen zijn.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd en effectieve halfwaardetijd van acclidiniumbromide zijn respectievelijk ongeveer 14 uur en 10 uur, na inhalatie van tweemaal daags 400 µg doses bij COPD-patiënten.

Na de intraveneuze toediening van 400 µg radioactief gelabeld acclidiniumbromide aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 1% van de dosis uitgescheiden in de urine als ongewijzigd acclidiniumbromide. Tot 65% van de dosis werd uitgescheiden als metaboliëten in de urine en tot 33% als metaboliëten in de feces.

Na de inhalatie van 200 µg en 400 µg acclidiniumbromide door gezonde proefpersonen of COPD-patiënten was de uitscheiding van ongewijzigd acclidinium in de urine zeer laag, namelijk ongeveer 0,1% van de toegediende dosis. Dit wijst erop dat de renale klaring een kleine rol speelt in de totale klaring van acclidinium uit het plasma.

Lineariteit/non-lineariteit

Aclidiniumbromide vertoonde kinetische lineariteit en een tijdsafhankelijk farmacokinetisch gedrag in het therapeutische bereik.

Speciale populaties

Ouderen

De farmacokinetische eigenschappen van acclidiniumbromide bij patiënten met matige tot ernstige COPD blijken dezelfde te zijn bij patiënten van 40–59 jaar en bij patiënten ≥70 jaar. Daarom is er geen dosisaanpassing vereist voor oudere COPD-patiënten.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Daar acclidiniumbromide hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door chemische en enzymatische klieving in het plasma, is het zeer onwaarschijnlijk dat een leverfunctiestoornis de systemische blootstelling ervan zou wijzigen. Daarom is geen dosisaanpassing vereist voor COPD-patiënten met een leverfunctiestoornis.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er werden geen significante farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een normale nierfunctie en proefpersonen met een nierfunctiestoornis. Daarom is geen dosisaanpassing en geen bijkomende controle vereist voor COPD-patiënten met een nierfunctiestoornis.

Geslacht

Na herhaalde inhalaties is waargenomen dat de systemische blootstelling van acclidiniumbromide vergelijkbaar blijkt te zijn bij Japanse en Kaukasische patiënten.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Daar acclidiniumbromide lokaal werkt in de longen en snel wordt afgebroken in het plasma, is er geen directe relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

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

Effecten bij niet-klinische onderzoeken met betrekking tot cardiovasculaire parameters (versnelde hartslag bij honden), reproductieve toxiciteit (foetotoxische effecten) en vruchtbaarheid (lichte daling in het aantal bevruchtingen, 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, en dus weinig relevant te zijn voor klinische doeleinden.

De lage toxiciteit die werd waargenomen in niet-klinische toxiciteitsonderzoeken valt gedeeltelijk toe te schrijven aan het snelle metabolisme van acclidiniumbromide in plasma en het gebrek aan significante farmacologische activiteit van de belangrijkste metabolieten. De veiligheidsmarges voor menselijke systemische blootstelling met 400 µg tweemaal daags met betrekking tot de niet-waargenomen bijwerkingenniveaus in deze onderzoeken lag tussen 7- tot 73-voudig.

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 90 dagen na opening van het zakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De inhalator moet worden bewaard in het zakje tot de start van de toedieningsperiode.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator is een apparaat met meerdere componenten vervaardigd uit polycarbonaat, acrylonitriël-butadien-styreen, polyoxymethyleen, polyester-butyleen-tereftalaat, polypropyleen, polystyreen en roestvrij staal. Het is wit van kleur met een ingebouwde dosisindicator en een groene doseerknop. Het mondstuk is bedekt met een verwijderbare groene beschermdop. De inhalator wordt geleverd in een zakje van gelamineerd plastic dat in een kartonnen doos zit.

Kartonnen doos met 1 inhalator met 30 doses.
Kartonnen doos met 1 inhalator met 60 doses.
Kartonnen doos met 3 inhalators met elk 60 doses.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

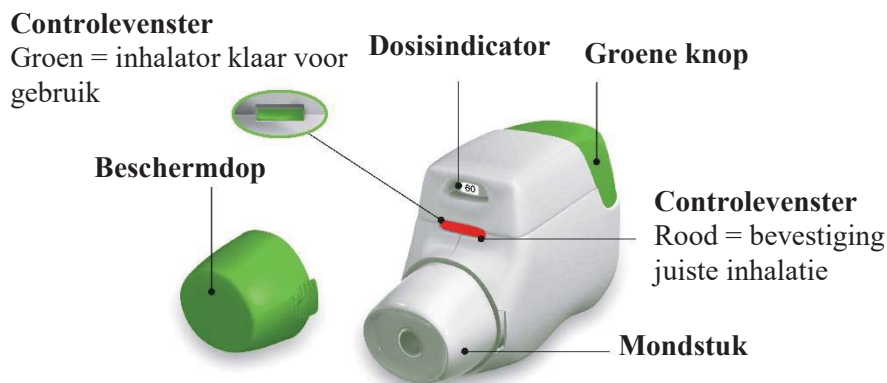
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruiksaanwijzing

Aan de slag

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u het medicijn gaat gebruiken.

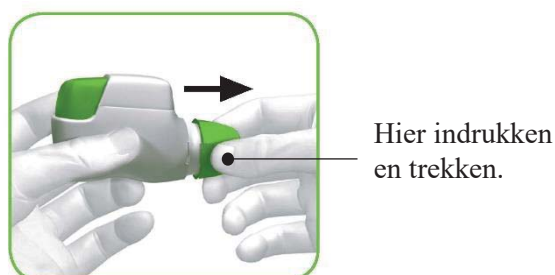
Raak vertrouwd met de onderdelen van de Genuair-inhalator.



Afbeelding A

Voor gebruik:

- Vóór het eerste gebruik, scheur het verzegelde zakje open en haal de inhalator eruit. Gooi het zakje weg.
- Druk de groene 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).

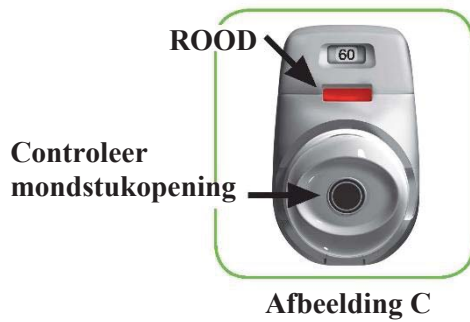


Afbeelding B

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 groene knop naar boven (Afbeelding D).



Afbeelding D

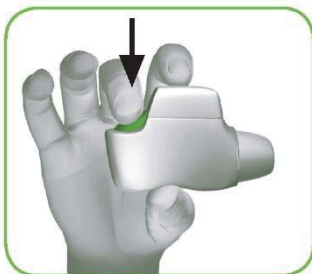
1.4 Druk de groene knop helemaal in om uw dosis te laden (Afbeelding E).

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

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

1.5 Laat de groene 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).



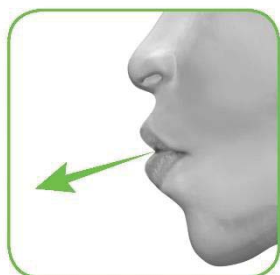
Afbeelding H

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 groene 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 geïnhaleerd.

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).



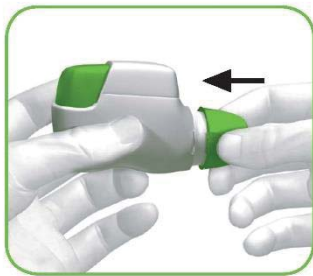
Afbeelding L

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 groene 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 groene 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?

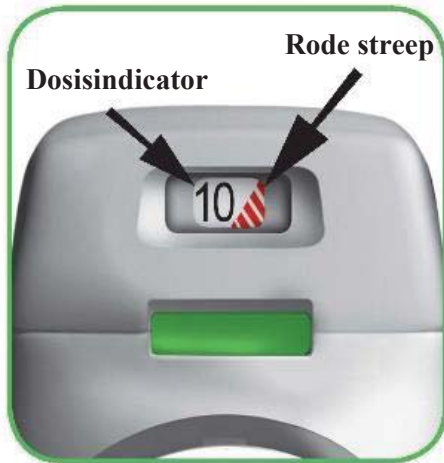
- De dosisindicator geeft het totale aantal resterende doses in de inhalator weer (Afbeelding N).
- Bij het eerste gebruik bevat elke inhalator ten minste 60 doses, of ten minste 30 doses, afhankelijk van de verpakkingsgrootte.
- Elke keer dat u een dosis laadt door op de groene knop te drukken, zal 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 groene knop niet helemaal terug naar boven komt en in het midden blijft steken, heeft u de laatste dosis bereikt (Afbeelding O). Zelfs als de groene 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/1/12/778/001

EU/1/12/778/002
EU/1/12/778/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2012

Datum van laatste verlenging: 20 april 2017

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>).