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

Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 63 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 50 Mikrogramm Glycopyrronium.
Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 55 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 44 Mikrogramm Glycopyrronium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 23,6 mg Lactose (als Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem Enurev Breezhaler-Inhalator.
Es wird empfohlen, Enurev Breezhaler jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist die nächste Dosis so bald wie möglich anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation.
Die Kapseln dürfen nur mit dem Enurev Breezhaler-Inhalator angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).
Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.
Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung bei der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken anstatt es zu inhalieren.
Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

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

Überempfindlichkeit

Es wurde über plötzliche Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Verabreichung von Enurev Breezhaler berichtet. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, insbesondere Angioödeme (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, ein Anschwellen von Zunge, Lippen und Ge-

sicht), Urtikaria oder Hautausschlag, muss Enurev Breezhaler sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

Paradoxer Bronchospasmus

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

Anticholinerge Wirkung

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

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

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrroniumbromid in die Muttermilch übergeht. Jedoch ging Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) in die Milch laktierender Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Glycopyrronium bei stillenden Frauen ist nur in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als alle eventuellen Risiken für den Säugling (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in den ersten 6 Monaten zweier zusammengefasster pivotaler Phase-III-Studien von 6 bzw. 12 Monaten Dauer beobachtet wurden, sind nachstehend nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet aufgeführt (Tabelle 1). Innerhalb jeder Organsystemklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihres Schweregrades angegeben. Dabei basieren die jeweiligen Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen auf folgender Konvention: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen, gemeldet in der zusammengefassten 6-Monats-Datenbank

Nebenwirkungen	***Häufigkeitskategorie***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nasopharyngitis[1)]	Häufig
Rhinitis	Gelegentlich
Zystitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Angioödeme[2)]	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	
Schlaflosigkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen[3)]	Häufig
Hypoästhesie	Gelegentlich
Herzerkrankungen	
Vorhofflimmern	Gelegentlich
Palpitationen	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sinus Sekretstauung	Gelegentlich
Husten mit Auswurf	Gelegentlich
Rachenreizung	Gelegentlich
Epistaxis	Gelegentlich
Paradoxer Bronchospasmus[2)]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Mundtrockenheit	Häufig
Gastroenteritis	Häufig
Dyspepsie	Gelegentlich
Karies	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	Gelegentlich
Pruritus[2)]	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Schmerz in einer Extremität	Gelegentlich
Brustschmerzen die Skelettmuskeln betreffend	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Harnwegsinfektion[3)]	Häufig

Dysurie	Gelegentlich
Harnretention	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Ermüdung	Gelegentlich
Asthenie	Gelegentlich

1) Nur in der 12-Monats-Datenbank häufiger unter Glycopyrronium als unter Placebo
2) Nach der Markteinführung wurden Berichte über Angioödeme in Verbindung mit der Anwendung von Enurev Breezhaler erhalten. Dies waren Spontanberichte aus einer Population unbekannter Größe und daher ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen oder den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zur Anwendung eines Arzneimittels zu erbringen. Daher wurde die Häufigkeit basierend auf den Daten klinischer Studien berechnet.
3) Nur bei älteren Patienten (>75 Jahre) häufiger beobachtet unter Glycopyrronium als unter Placebo

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Glycopyrroniumbromid ist ein hochaffiner Antagonist des Muskarinrezeptors. In Radioligand-Bindungsstudien wurde nachgewiesen, dass der Wirkstoff eine mehr als 4-fach erhöhte Selektivität für den menschlichen M^3-Rezeptor im Vergleich zum menschlichen M2-Rezeptor besitzt. Glycopyrroniumbromid hat einen schnellen Wirkungseintritt, der durch die beobachteten kinetischen Parameter der Rezeptor-Assoziation und -Dissoziation sowie den schnellen Wirkungseintritt nach Inhalation in klinischen Studien belegt ist. Die lange Wirkungsdauer ist zum Teil auf die anhaltend hohe Wirkstoffkonzentration in der Lunge zurückzuführen, die sich in der verlängerten terminalen Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium nach Inhalation mit dem Enurev Breezhaler-Inhalator im Vergleich zur Halbwertszeit nach intravenöser Anwendung widerspiegelt (siehe Abschnitt 5.2).

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm einmal täglich bewirkte in mehreren klinischen Studien durchgängig sta-

tistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion (forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEV_1, forcierte Vitalkapazität, FVK und inspiratorische Kapazität, IK). In den Phase-III-Studien setzte die bronchodilatatorische Wirkung innerhalb von 5 Minuten nach der ersten Dosis ein und hielt ab der ersten Dosis über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall an. Eine Abschwächung der bronchodilatatorischen Wirkung mit der Zeit war weder in der 6- noch in der 12-monatigen Studie zu beobachten. Das Ausmaß des Effekts war abhängig vom ursprünglichen Grad der Reversibilität der Atemwegseinschränkung (diese wurde durch Gabe eines kurzwirksamen bronchialerweiternden Muskarinantagonisten getestet): Patienten mit dem geringsten ursprünglichen Grad der Reversibilität (<5%) zeigten im Allgemeinen eine geringere bronchodilatatorische Reaktion als Patienten mit einem ursprünglich höheren Grad der Reversibilität (≥5%). Nach 12 Wochen (primärer Endpunkt) bewirkte Enurev Breezhaler im Vergleich zu Placebo (beide p <0,05) eine Erhöhung des Trough-FEV_1 um 72 ml bei Patienten mit dem geringsten Grad der Reversibilität (<5%) und um 113 ml bei Patienten mit einem höheren ursprünglichen Grad der Reversibilität (≥5%).
In der 6-monatigen Studie bewirkte Enurev Breezhaler nach der ersten Dosis 5 Minuten nach der Anwendung einen Anstieg des FEV_1 um 93 ml und nach 15 Minuten um 144 ml gegenüber Placebo (beide p <0,001). In der 12-monatigen Studie betrug die Verbesserung 87 ml nach 5 Minuten und 143 ml nach 15 Minuten (beide p <0,001). In der 12-monatigen Studie bewirkte Enurev Breezhaler in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung an Tag 1 und in Woche 26 statistisch signifikant bessere FEV_1-Werte als Tiotropium. Des Weiteren waren die absoluten FEV_1-Werte in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung in Woche 12 und Woche 52 höher als unter Tiotropium.
Die FEV_1-Werte am Ende des Dosierungsintervalls (24 h nach der Anwendung) waren nach der ersten Anwendung ähnlich wie nach einjähriger Anwendung. Nach 12 Wochen (primärer Endpunkt) bewirkte Enurev Breezhaler im Vergleich zu Placebo in der 6-monatigen Studie eine Erhöhung des Trough-FEV_1 um 108 ml und in der 12-monatigen Studie um 97 ml (beide p < 0,001). In der 12-monatigen Studie betrug die Verbesserung unter Tiotropium gegenüber Placebo 83 ml (p < 0,001).

Auswirkungen auf die Symptomatik

Enurev Breezhaler bewirkte in der Dosierung von 44 Mikrogramm einmal täglich eine statistisch signifikante Besserung der Kurzatmigkeit, gemessen am TDI (Transitional Dyspnoea Index). In einer zusammengefassten Analyse der 6- und 12-monatigen pivotalen Studien sprach in Woche 26 ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten, die Enurev Breezhaler erhielten, mit einer Verbesserung des TDI-Focal-Scores um 1 Punkt oder mehr auf die Behandlung an als unter Placebo (58,4% bzw. 46,4%; p <0,001). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen der mit Tiotropium behandelten Patienten, von denen 53,4% mit einer Verbesserung um 1 Punkt oder mehr auf die Behandlung ansprachen (p = 0,009 im Vergleich zu Placebo).
Enurev Breezhaler einmal täglich hat gemäß Auswertungen des SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) außerdem statistisch signifikante Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt. In einer zusammengefassten Analyse der 6- und 12-monatigen pivotalen Studien sprach in Woche 26 ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten, die Enurev Breezhaler erhielten, mit einer Verbesserung des SGRQ-Scores um 4 Punkte oder mehr auf die Behandlung an als unter Placebo (57,8% bzw. 47,6%; p <0,001). Von den mit Tiotropium behandelten Patienten sprachen 61,0% mit einer Verbesserung des SGRQ-Scores um 4 Punkte oder mehr auf die Behandlung an (p = 0,004 im Vergleich zu Placebo).

Reduktion von COPD-Exazerbationen

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

Weitere Auswirkungen

Enurev Breezhaler einmal täglich war im Vergleich zu Placebo in der 6- und 12-monatigen Studie mit einem statistisch signifikant geringeren Bedarf an Notfallmedikation (Salbutamol) assoziiert, der Verbrauch sank über 26 Wochen um 0,46 Hübe pro Tag (p = 0,005) bzw. über 52 Wochen um 0,37 Hübe pro Tag (p = 0,039).
In einer 3-wöchigen Studie, in der die Belastungstoleranz mit dem Fahrradergometer unter submaximaler Belastung (80%) untersucht wurde (submaximaler Belastungstoleranztest), verringerte Enurev Breezhaler nach morgendlicher Anwendung von der ersten Dosis an die dynamische Überblähung und verlängerte die Zeit, über die die Belastung aufrecht erhalten werden konnte. Am ersten Tag der Behandlung verbesserte

sich die inspiratorische Kapazität unter Belastung um 230 ml und die Belastungsausdauer um 43 Sekunden (eine Steigerung um 10%) im Vergleich zu Placebo. Nach 3-wöchiger Behandlung war die Verbesserung der inspiratorischen Kapazität unter Enurev Breezhaler im Vergleich zu Placebo ähnlich wie am ersten Tag (200 ml), während die Belastungsausdauer um 89 Sekunden verlängert war (eine Steigerung um 21%). Gemäß Messung mit der Borg-Skala verringerte Enurev Breezhaler Dyspnoe und Beinermüdung unter Belastung. Ebenso bewirkte Enurev Breezhaler gemäß TDI-Score eine Verringerung der Dyspnoe in Ruhe.

Sekundäre pharmakodynamische Wirkungen

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

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

Die renale Elimination der Muttersubstanz ist für rund 60 bis 70% der Gesamtclearance des systemisch verfügbaren Glycopyrroniums verantwortlich, auf nicht-renale Clearanceprozesse entfallen rund 30 bis 40%. Die

Elimination über die Galle trägt zur nicht-renalen Clearance bei, es wird jedoch angenommen, dass die nicht-renale Clearance zum Großteil auf der Metabolisierung basiert.
Die mittlere renale Clearance von Glycopyrronium nach Inhalation lag im Bereich von 17,4 bis 24,4 Litern/h. Aktive tubuläre Sekretion trägt zur renalen Elimination von Glycopyrronium bei. Bis zu 23% der verabreichten Dosis waren in unveränderter Form im Urin zu finden.
Der Plasmaspiegel von Glycopyrronium sinkt in mehreren Phasen. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit war nach Inhalation (33 bis 57 Stunden) erheblich länger als nach intravenöser (6,2 Stunden) oder oraler Gabe (2,8 Stunden). Das Eliminationsmuster deutet auf anhaltende Aufnahme aus der Lunge und/oder Transfer des Glycopyrroniums in den systemischen Kreislauf 24 Stunden nach der Inhalation und darüber hinaus hin.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

In einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse der Daten von COPD-Patienten wurden Körpergewicht und Alter als Faktoren identifiziert, die zur interindividuellen Variabilität der systemischen Exposition beitragen. Enurev Breezhaler 44 Mikrogramm einmal täglich kann ohne Bedenken bei jedem Alter und Körpergewicht angewendet werden.
Geschlecht, Tabakkonsum und FEV1-Ausgangswert hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die systemische Exposition. Hinsichtlich der systemischen Gesamtexposition (AUC) nach Inhalation von Glycopyrroniumbromid bestanden keine größeren Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Teilnehmern. Zu weiteren ethnischen Gruppen liegen keine ausreichenden pharmakokinetischen Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Auswirkungen, die den muskarinrezeptorantagonistischen Eigenschaften von Glycopyrroniumbromid zuzuschreiben sind, beinhalteten leichte bis moderate Erhöhungen der Herzfrequenz bei Hunden, Linsentrübungen bei Ratten und reversible Veränderungen im Zusammenhang mit verringerter Drüsensekretion bei Ratten und Hunden. Leichte Reizungen oder adaptive Veränderungen der Atemwege wurden bei Ratten beobachtet. Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend über der zu erwartenden humantherapeutischen Exposition lagen.
Glycopyrronium zeigte bei Ratten und Kaninchen nach inhalativer Anwendung keine teratogenen Wirkungen. Fertilität sowie prä- und postnatale Entwicklung waren bei Ratten nicht beeinträchtigt. Glycopyrroniumbromid und seine Metaboliten passierten nicht in signifikantem Ausmaß die Plazentaschranke bei trächtigen Mäusen, Kaninchen und Hunden. Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) ging in die Milch laktierender Ratten über und erreichte in der Milch Konzentrationen, die bis zu 10-mal höher waren als die im Blut des Muttertieres.
Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial von Glycopyrroniumbromid. Karzinogenitätsstudien an transgenen Mäusen bei oraler Verabreichung sowie an Ratten bei inhalativer Verabreichung ergaben keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung bei systemischen Expositionen (AUC), die bei den Mäusen etwa 53-fach höher und bei den Ratten etwa 75-fach höher waren als die humantherapeutisch empfohlene Höchstdosis von einmal täglich 44 Mikrogramm.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inhalt der Kapsel

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Jeder Inhalator ist nach 30-tägigem Gebrauch zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Die Kapseln müssen zum Schutz vor Feuchtigkeit immer in der Blisterpackung aufbewahrt und dürfen erst unmittelbar vor Anwendung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Enurev Breezhaler ist ein Inhalator für Einzeldosen. Inhalatorgehäuse und Schutzkappe bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Drucktasten bestehen aus Methylmethacrylat-Acrylnitril- Butadien-Styrol. Nadeln und Federn bestehen aus Edelstahl. Jede Blisterpackung enthält entweder 6 oder 10 Hartkapseln.
PA/Al/PVC-Al-perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen Einzelpackungen mit 6x1, 10x1, 12x1 oder 30x1 Hartkapseln und einem Inhalator
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30x1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren
Mehrfachpackungen mit 96 (4 Packungen mit 24x1) Hartkapseln und 4 Inhalatoren
Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10x1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren
Mehrfachpackungen mit 150 (25 Packungen mit 6x1) Hartkapseln und 25 Inhalatoren
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Jeder Inhalator ist nach 30-tägigem Gebrauch zu entsorgen.

Anleitung zu Handhabung und Anwendung

Wie ist der Inhalator anzuwenden?

Schutzkappe abziehen.

Inhalator öffnen:
Halten Sie das Basisteil des Inhalators fest und klappen Sie das Mundstück zurück, um den Inhalator zu öffnen.

Kapsel vorbereiten:
Trennen Sie eine Blisterzelle entlang der Perforierung von der Blisterpackung ab.
Ziehen Sie von dieser Blisterzelle die Schutzfolie auf der Unterseite ab, um die Kapsel freizulegen.

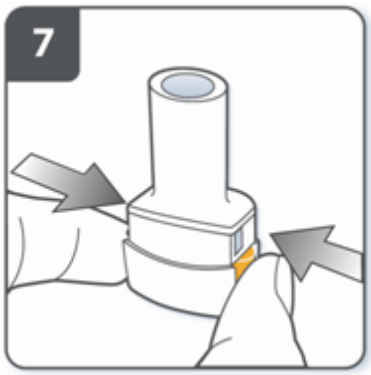
Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie.

Kapsel entnehmen:
Die Kapseln sind stets in der Blisterpackung aufzubewahren und erst unmittelbar vor der Anwendung zu entnehmen.
Nehmen Sie mit trockenen Händen die Kapsel aus der Blisterpackung.
Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.

Kapsel einlegen:
Legen Sie die Kapsel in das Kapselfach.

Legen Sie nie die Kapsel direkt in das Mundstück.

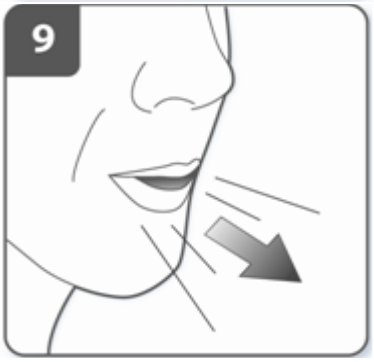
Inhalator schließen:
Schließen Sie den Inhalator, bis Sie ein ***Klicken*** hören.



Kapsel durchstechen:
- Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach oben.
- Drücken Sie die Tasten an beiden Seiten gleichzeitig fest zusammen, um die Kapsel zu durchstechen. ***Drücken Sie die Tasten nur einmal.***

Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein ***Klicken*** hören.

Lassen Sie die Tasten vollständig los.



Ausatmen:
Atmen Sie vollständig aus, bevor Sie das Mundstück in den Mund nehmen.

Blasen Sie auf keinen Fall in das Mundstück.
Arzneimittel inhalieren:
Um das Arzneimittel tief in Ihre Atemwege einzuatmen:

- Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Die Tasten sollen nach links und rechts zeigen. Drücken Sie nicht auf die Tasten.
- Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen um das Mundstück.

Atmen Sie rasch und gleichmäßig so tief wie möglich ein.
Drücken Sie nicht auf die Tasten.

Hinweis:
Während Sie durch den Inhalator einatmen, dreht sich die Kapsel in der Kammer und Sie sollten ein schwirrendes Geräusch hören. Sie werden einen süßen Geschmack empfinden, während das Arzneimittel in die Lungen gelangt.
Wenn Sie kein schwirrendes Geräusch hören: Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingeklemmt. Wenn dies der Fall ist:

- Öffnen Sie den Inhalator und klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. ***Drücken Sie nicht auf die Tasten.***

Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 9 und 10.

Atem anhalten:
Nach Inhalation des Arzneimittels:

- ***Halten Sie Ihren Atem*** mindestens 5 bis 10 Sekunden an oder solange, wie dies bequem möglich ist, während Sie den Inhalator aus dem Mund nehmen.
- Atmen Sie anschließend aus.
- Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob sich Pulverrückstände in der Kapsel befinden.

Wenn Pulverrückstände in der Kapsel verbleiben:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 9 bis 12.

Meistens kann die Kapsel mit ein bis zwei Inhalationen entleert werden.

Weitere Hinweise
Bei manchen Patienten tritt gelegentlich nach der Inhalation von Arzneimitteln ein kurzer Husten auf. Sollte dies auch bei Ihnen der Fall sein, brauchen Sie sich keine Sorgen zu machen. Sofern die Kapsel leer ist, haben Sie genügend Arzneimittel erhalten.
Nach Beendigung der Inhalation Ihrer Tagesdosis Enurev Breezhaler:

- Öffnen Sie das Mundstück wieder und kippen Sie den Inhalator, sodass die leere Kapsel aus dem Kapselfach fällt. Entsorgen Sie die leere Kapsel in den Haushaltsabfall.
- Schließen Sie den Inhalator und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.

Bewahren Sie die Kapseln nicht im Enurev Breezhaler-Inhalator auf.

7. Inhaber der Zulassung
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich
8. Zulassungsnummer
EU/1/12/789/001-008
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
28. September 2012
10. Stand der Information
Mai 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.