

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Aclidiniumbromid und Formoterol  
(Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/Brimica<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.01.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	25
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	26

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Subgruppen und Vorkommen der Muskarinrezeptoren.....	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Arzneimittel in der Langzeittherapie der COPD mit jeweiligem Anwendungsgebiet .....	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	24
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	25

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Duaklir .....	10
Abbildung 2-2: Inhalationssysteme in der COPD .....	20
Abbildung 2-3: Inhalatoren in der Dauertherapie der COPD .....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
DPI	<i>Dry Powder Inhaler</i> (Trockenpulverinhalator)
ICS	Inhalative Corticosteroide
i. v.	Intra Venös
LABA	<i>Long-acting beta2 Agonists</i> (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	<i>Long-acting Muscarinic Antagonists</i> (langwirksame Anticholinergika)
MDI	<i>Metered-dose Inhaler</i> (Treibgasdosieraerosole)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
SABA	<i>Short-acting beta2 Agonists</i> (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
SAMA	<i>Short-acting Muscarinic Antagonists</i> (kurzwirksame Anticholinergika)
SMI	<i>Soft Mist Inhaler</i> (Nebelaerosole)
PZN	Pharmazentralnummer
u. a.	Unter anderem
vs.	Versus
z. T.	Zum Teil

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Acidiniumbromid und Formoterolfumarat-Dihydrat
<b>Handelsname:</b>	Duaklir <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> 340/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation/ Brimica <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> 340/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
<b>ATC-Code:</b>	R03AL05

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden von der Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol und den Handelsnamen Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> und Brimica<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> gesprochen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Duaklir® Genuair® 340/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation			
10744687	EU/1/14/964/001	340/12 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen
10744693	EU/1/14/964/002	340/12 µg	Schachtel mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen
Brimica® Genuair® 340/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation			
10744718	EU/1/14/963/001	340/12 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen
10744724	EU/1/14/963/002	340/12 µg	Schachtel mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### 2.1.1.1 Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Die Bronchokonstriktion bei der COPD wird sowohl durch parasymphatische als auch durch sympathische Prozesse vermittelt. In der Fixkombination Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair® ist das Parasympatholytikum Aclidiniumbromid und das Sympathomimetikum Formoterol enthalten. Der Wirkmechanismus beider Wirkstoffe wird deshalb zunächst einzeln und anschließend gemeinsam betrachtet.

#### Aclidiniumbromid

Aclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarinrezeptor-Antagonist und zählt zur Gruppe der langwirksamen Anticholinergika (*Long-acting Muscarinic Antagonists* = LAMAs). Das Parasympatholytikum erzielt seine pharmakologische Wirkung durch die kompetitive und reversible Inhibierung der Muskarinrezeptoren, wodurch es die Bindung von Acetylcholin an die Rezeptoren behindert [1-3].

Muskarinrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, deren Aktivierung eine intrazelluläre Signalkaskade auslöst. Insgesamt sind fünf verschiedene Subgruppen von Muskarinrezeptoren (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>) bekannt, die in einer Vielzahl von Geweben und Organen vorkommen (Tabelle 2-3) [4].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Muskarinrezeptoren werden auf natürlichem Weg von Acetylcholin erregt. Dies führt im Bereich der Atemwege zur Kontraktion der Atemwegsmuskulatur und zur Schleimsekretion. Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kommt es zu einer Überaktivierung der Muskarinrezeptoren. Die Folgen sind eine Verengung der Atemwege und eine gesteigerte Schleimproduktion, die in den typischen Symptomen Atemnot, Husten und Auswurf resultieren [5].

Tabelle 2-3: Subgruppen und Vorkommen der Muskarinrezeptoren

Muskarinrezeptor	Primäres Vorkommen in Geweben und Organen
M <sub>1</sub>	Zentralnervensystem
M <sub>2</sub>	Herz
M <sub>3</sub>	Glatte Muskulatur, Drüsen
M <sub>4,5</sub>	Zentralnervensystem, jedoch in anderen Regionen als M1

Datenquelle: In Anlehnung an Pharmakologie und Toxikologie [4].

Für Acclidiniumbromid wurden Affinitäten zu allen fünf Muskarinrezeptoren festgestellt. In der glatten Atemwegsmuskulatur dominieren Rezeptoren der Subgruppen M<sub>2</sub> und M<sub>3</sub>, wobei funktionelle Studien zeigen, dass vor allem die M<sub>3</sub>-Rezeptoren u. a. die Muskelkontraktion vermitteln [4]. Acclidiniumbromid besitzt eine längere Verweildauer an den M<sub>3</sub>-Rezeptoren als an den M<sub>2</sub>-Rezeptoren. Die Hemmung der Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur führt zur Verminderung der Bronchokonstriktion und damit dazu, dass die Lunge besser belüftet wird. Zusätzlich führt die Inhibierung des M<sub>3</sub>-Rezeptors zu einer verminderten sekretorischen Aktivität von Drüsen und somit zu einer geringeren Schleimproduktion [4].

Acclidiniumbromid ist als Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> seit 2012 zur Dauertherapie der COPD zugelassen und wird zweimal täglich inhalativ verabreicht [1, 2]. Die Zulassungsstudien [6, 7], die nationale nicht-interventionelle Studie NEED [8] sowie die Marktpräsenz bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit von Acclidiniumbromid.

Acclidiniumbromid wird über das Device Genuair<sup>®</sup> inhaliert, welcher eine hohe Depositionsrate (Ausbreitung und Ablagerung von Teilchen in der Lunge) von 30 % erreicht [9].

Durch die inhalative Applikation von Acclidiniumbromid treten kaum systemische anticholinerge Nebenwirkungen auf. Dies ist durch die geringe gastrointestinale Absorption, die Nichtüberwindung der Blut-Hirn-Schranke [4] und die schnelle Hydrolyse im Blutplasma (Abbau des Wirkstoffes) [3] begründet.



---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die schnelle Hydrolyse im Blutplasma resultiert auch darin, dass bei Acridiniumbromid keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassung bei speziellen Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen) notwendig sind [1, 2]:

- Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Acridiniumbromid bei Patienten im Alter zwischen 40 und 59 Jahren unterschieden sich nicht von denen im Alter von  $\geq 70$  Jahren [1, 2, 10].
- Ebenso wurden keine bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen der Anwendung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung festgestellt [1, 2].
- Aufgrund der Tatsache, dass Acridiniumbromid hauptsächlich durch chemische und enzymatische Aufspaltung im Plasma metabolisiert wird, gilt es als sehr unwahrscheinlich, dass durch eine eingeschränkte Leberfunktion seine Wirkung im Körper beeinflusst wird. Dementsprechend ist auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich [1, 2].
- Des Weiteren sind bei der Therapie mit Acridiniumbromid bisher keine Wechselwirkungen beobachtet worden [1, 2].

Wie andere Anticholinergika sollte Acridiniumbromid bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil mit Vorsicht angewendet werden. Des Weiteren sollte es in Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Blasenhalobstruktion oder mit einem Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden [1, 2].

**Formoterol**

Formoterol ist ein potenter selektiver Beta-2-Rezeptor-Agonist und damit ein Vertreter der Wirkstoffgruppe der Beta-2-Sympathomimetika (*Long-acting beta2-Agonists* = LABAs). LABAs erzielen ihre Wirkung durch Interaktion mit den Beta-2-Rezeptoren. Durch die Bindung an den Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung der Adenylcyclase und der Produktion von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dieser sogenannte *Second Messenger* stößt eine Signalkaskade an, die zu einer Senkung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegels führt und letztendlich eine Relaxation der glatten Muskulatur hervorruft.

Formoterol ist seit 1997 zur Dauertherapie der COPD in Deutschland zugelassen [11] und unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich. Die über 17-jährige Marktpräsenz in Deutschland sowie ein umfangreiches Datenmaterial aus klinischen Studien bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Formoterol bei COPD [12]. Im Folgenden wird auf den Referenztext des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) <sup>1</sup> Bezug genommen [14].

Dosisanpassungen müssen bei der Formoterol-Therapie nicht vorgenommen werden [14]:

- Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Formoterol bei älteren Patienten liegen keine Pharmakokinetikstudien vor. Die Effektivität und Sicherheit unterschied sich jedoch nicht zwischen 65-74-jährigen und über 75-jährigen Patienten.
- Pharmakokinetische Unterschiede zwischen der Anwendung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung werden aufgrund der untergeordneten Rolle der renalen *Clearence* von Formoterol nicht erwartet.
- Die Metabolisierung von Formoterol findet hauptsächlich in der Leber statt. Obwohl eine erhöhte Exposition bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose nicht ausgeschlossen werden kann, wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

Aufgrund der Wirkungsweise als Sympathomimetikum bestehen bei der Therapie mit Formoterol Warnhinweise bzgl. bestehender Begleiterkrankungen. Vorsicht ist u. a. bei schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Funktionsstörungen und okklusiven Gefäßerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose, geboten [14].

Wechselwirkungen können zudem mit Arzneimitteln auftreten, die das QTc-Intervall verlängern. Dazu gehören beispielsweise bestimmte Antihistaminika, Antiarrhythmika und trizyklische Antidepressiva. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass Beta-Rezeptoren-Blocker die Wirkung von Formoterol abschwächen oder inhibieren können. Es wird empfohlen Formoterol – außer bei zwingender Indikation – nicht zusammen mit Beta-Rezeptoren-Blockern (einschließlich Augentropfen) zu verabreichen [14]. Die wissenschaftliche Evidenz [15, 16] sieht jedoch bei der regelmäßigen Überwachung dieser Patientengruppe keine Kontraindikation.

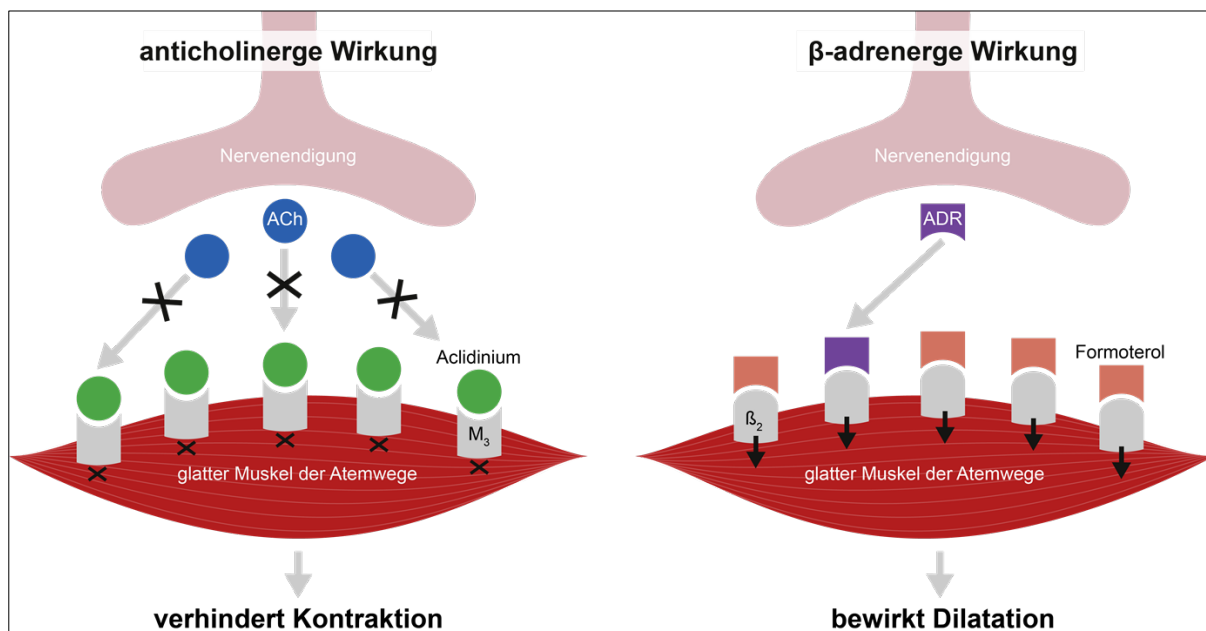
---

<sup>1</sup> Zur Vereinheitlichung von Textinhalten der Fach- und Gebrauchsinformationen für wirkstoffgleiche Arzneimittel stellt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Referenztexte zur Verfügung. Bei Referenztexten handelt es sich um Texte der Fach- und Gebrauchsinformation, die über ein Zulassungs- oder Folgeverfahren vom BfArM oder der EMA autorisiert wurden und sowohl vom Originator als auch von einem generischen Produkt stammen können [13]. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Muster- und Referenztexte 2013 [updated 201328.11.2014]. Available from: [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/mufag/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/mufag/_node.html).

### Fixe Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol

Die Bronchokonstriktion der COPD wird sowohl durch parasympathische als auch durch sympathische Prozesse vermittelt (Abbildung 2-1). Das in der Fixkombination Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> /Brimica<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> enthaltene Parasympatholytikum Acridiniumbromid und Sympathomimetikum Formoterol vermitteln jeweils eine Muskelrelaxation. Die z. T. additiven Effekte der verschiedenen Wirkmechanismen führen zu einer gesteigerten bronchodilatatorischen Wirkung im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Die additiven Effekte sind auch durch die Lokalisation der Rezeptoren in den Atemwegen bedingt. Während Beta-2-Rezeptoren vermehrt in den peripheren Atemwegen vorhanden sind, befinden sich die Muskarinrezeptoren vermehrt in den zentralen Atemwegen [17].

Die in der COPD Therapie verfolgte Eskalationstherapie sieht den Einsatz der Fixkombinationen vor allem dann vor, wenn trotz Monotherapie keine Symptomlinderung erreicht werden konnte [16].



Quelle: Eigene Darstellung.

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Duaklir

Ein erhöhtes Alter ( $\geq 65$  vs.  $< 65$  Jahre) der Patienten hatte in den Zulassungsstudien keinen Einfluss auf die Sicherheit aus Acridiniumbromid und Formoterol. Eine altersbedingte Dosisanpassung ist demnach nicht erforderlich [18, 19]. Die Monotherapien mit Acridiniumbromid bzw. Formoterol erfordern außerdem jeweils keine Dosisanpassung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung [1, 2, 14]. Da keine pharmakokinetische Interaktion der beiden Wirkstoffe bekannt ist, ist auch bei der Kombination der beiden Wirkstoffe keine Dosisanpassung bei den genannten Patientengruppen erforderlich [18, 19].

Bzgl. der Wechselwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen müssen die gleichen Aspekte wie bei den zuvor beschriebenen Monosubstanzen berücksichtigt werden [18, 19].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **2.1.1.2 Übersicht der Arzneimittel im Anwendungsgebiet**

Zur Dauerbehandlung der COPD wird die Basistherapie mit Bronchodilatoren empfohlen [16]. Bei Bedarf wie z. B. bei Exazerbationen kann eine ergänzende Medikation sinnvoll sein.

Die Bronchodilatoren erreichen ihre symptomlindernde Wirkung durch die Reduktion des Bronchialmuskeltonus, des damit verbundenen Atemwegswiderstandes und der Lungenüberblähung. Es existieren orale und inhalative Applikationsformen. Aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils bei gleichem bronchodilatatorischem Effekt sind die inhalativen den oralen Präparaten vorzuziehen [16].

Bei den Bronchodilatoren unterscheidet man entsprechend der unterschiedlichen Wirkmechanismen grundsätzlich drei verschiedene Wirkstoffgruppen: Anticholinergika, Beta-2-Sympathomimetika und Methylxanthine. Bei den ersten beiden Gruppen kann darüber hinaus nach lang- und kurzwirksamen Präparaten unterschieden werden. Corticosteroide, Antibiotika und Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren (PDE-4-Inhibitoren) sind zusätzlich zur Behandlung bei Exazerbationen bzw. gesteigertem Exazerbationsrisiko indiziert. Dabei werden inhalative Corticosteroide (ICS, häufig in fixer Kombination mit LABAs) oder PDE-4-Inhibitoren (wie z. B. Roflumilast) zur Dauertherapie begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie eingesetzt. Orale Corticosteroide und Antibiotika werden hingegen zu Akuttherapie verwendet. Der Einsatz von Expektoranzien (Sekretolytika und Sekretomotorika) wird nicht allgemein empfohlen [16].

Die im deutschen COPD-Markt zugelassenen Arzneimittel und ihre Anwendungsgebiete sind in Tabelle 2-4 dargestellt. Der Wirkmechanismus der einzelnen Wirkstoffgruppen wird anschließend beschrieben.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Arzneimittel in der Langzeittherapie der COPD mit jeweiligem Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Dosierung	Anwendungsgebiet in der COPD laut FI
<b>Beta-2-Sympathomimetika, kurzwirksame</b>		
Salbutamol	1-mal täglich 1-2 Hübe à 0,1 mg [20]; 3-4-mal täglich 30-60 Tropfen à 2 µg [21]	Symptomatische Behandlung, orale Applikation wenn Inhalation nicht möglich ist
Terbutalin	1-12 Hübe à 0,5 mg pro Tag [22]; 2-mal täglich 1 Retardtablette à 7,5 mg [23]; 0,25-0,5 mg s.c. oder 1-2 mg i. v. pro Tag [24]	Symptomatische Behandlung, orale Applikation oder Akutbehandlung i.v wenn Inhalation nicht möglich ist
Fenoterol	3-4-mal täglich 1-2 Hübe à 100 µg [25]	Symptomatische Behandlung
<b>Beta-2-Sympathomimetika, langwirksame</b>		
Salmeterol	2-mal täglich 1-2 Hübe à 50 µg [26]	Langzeitbehandlung
Formoterol	2-mal täglich 2 Hübe à 12 µg [14]	Prophylaxe und Behandlung
Indacaterol	1-mal täglich 1 Hub à 150 oder 300 µg [27]	Erhaltungstherapie
Clenbuterol	2-mal täglich 1 Tablette à 0,02 mg [28]	Symptomatische Behandlung
Bambuterol	1-2 mal täglich eine Tablette à 10 mg [29]	Symptomatische Behandlung, wenn Inhalation nicht möglich ist
Olodaterol	1-mal täglich 2 Hübe à 2,5 µg [30]	Dauerbehandlung
<b>Anticholinergika , kurzwirksame</b>		
Ipratropiumbromid	3-4-mal tägliche Inhalation à 250-500 µg mit Vernebler [31]	Reversible Bronchospasmen
<b>Anticholinergika , langwirksame</b>		
Tiotropiumbromid	1-mal täglich 1 Hub à 18 µg [32] o. 2 Hübe à 2,5 µg [33]	Dauertherapie
Aclidiniumbromid	2-mal täglich 1 Hub à 322 µg [1, 2]	Dauertherapie
Glycopyrronium- bromid	1-mal täglich 1 Hub à 44 µg [34]	Erhaltungstherapie

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Umeclidinium-bromid <sup>2</sup>	1-mal täglich 1 Hub à 55 µg [35]	Erhaltungstherapie
<b>Beta-2-Sympathomimetika, kurzwirksam + Anticholinergika, kurzwirksam</b>		
Fenoterol + Ipratropiumbromid	bis zu 4-mal täglich 1 Hub à 50/20 µg [36]	Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen
Salbutamol + Ipratropiumbromid	3-4-mal tägliche Inhalation à 2,5/ 0,5 mg mit Vernebler [37]	Behandlung von Bronchospasmen
<b>Anticholinergika, langwirksam + Beta-2-Sympathomimetika, langwirksame</b>		
Glycopyrronium- bromid + Indacaterol	1-mal täglich 1 Hub à 43/ 85 µg [38]	Erhaltungstherapie
Umeclidinium- bromid + Vilanterol	1-mal täglich 1 Hub à 55/ 22 µg [39]	Erhaltungstherapie
Acclidiniumbromid + Formoterol	2-mal täglich 1 Hub à 340/ 12 µg [18, 19]	Erhaltungstherapie
<b>Methylxanthine</b>		
Theophyllin	2-mal täglich individuell dosierte Tablette à 100-500 mg [40]; i. v. à 200 mg individuell dosiert [41]	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen, in Kombination mit anderen bronchodilatativen und entzündungshemmenden Wirkstoffen; i. v. nur als Akutbehandlung
Aminophyllin	2-4-mal täglich 1-2 Tabletten à 125 mg [42]	
<b>Phosphodiesterase-IV-Inhibitor (PDE-4-Inhibitoren)</b>		
Roflumilast	1-mal täglich eine Tablette à 500 µg [43]	Dauertherapie bei schwerer COPD und Exazerbationen, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie
<b>Corticosteroide, inhalativ</b>		
Beclometason	2-mal täglich 1-2 Hübe à 100 µg [44]	Behandlung von Atemwegserkrankungen wenn Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist
Budesonid	1-2-mal täglich 1 Hub à 200 µg [45]	
Fluticason	2-mal täglich 1-2 Hübe à 500 oder 250 µg [46]	In Kombination mit langwirksamen Bronchodilatoren
<b>Corticosteroide, oral</b>		
Fluocortolon	1-mal täglich 50-80 mg in Tablettenform [47]	Akute Exazerbation (bis zu 10 Tagen)
Methylprednisolon	1-mal täglich 32-40 mg in Tablettenform [48]	Akute Exazerbation (bis zu 10 Tagen)
Prednisolon	1-mal täglich individuelle Dosierung in Tablettenform [49]	Akute Exazerbation (bis zu 10 Tagen)

<sup>2</sup> Umeclidiniumbromid ist als Monotherapie zugelassen, bisher aber nur in Fixkombination mit dem Beta-2-Sympathomimetikum Vilanterol verfügbar.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Prednison	1-mal täglich individuelle Dosierung in Tablettenform [49]	Akute Exazerbation (bis zu 10 Tagen)
Triamcinolon	1-mal täglich individuelle Dosierung in Tablettenform [50]	Kurzzeitbehandlung (max. 14 Tage) von Exazerbationen
<b>Corticosteroide, parenteral</b>		
Methylprednisolon	individuell dosierte Injektion/ Infusion [51]	Alle Indikationen der Glucokortikosteroidtherapie wenn eine schnell einsetzende Wirkung erforderlich ist
<b>Beta-2-Sympathomimetika, langwirksam + Corticosteroid</b>		
Formoterol + Budesonid	2-mal täglich 1 Hub à 4,5/ 160 µg [52] oder à 9/ 320 [53]	FEV1 < 50 %, wiederholte Exazerbationen und erhebliche Symptome trotz kontinuierlicher bronchodilatatorischer Therapie
Salmeterol + Fluticason	2-mal täglich 1 Hub à 50/ 500 µg [54]	FEV1 < 60 %, wiederholte Exazerbationen und signifikante Symptome trotz kontinuierlicher bronchodilatatorischer Therapie
Vilanterol + Fluticason	1-mal täglich 1 Hub à 22/ 184 µg [55]	FEV1 < 70 % und Exazerbationen in der Vorgeschichte trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie
<b>Expektoranzien (Sekretolytika, Sekretomotorika)</b>		
Acetylcystein	2-3-mal täglich 1 Pulverbeutel à 200 mg [56]	Sekretolytische Therapie
Ambroxol	2-3-mal täglich 1 Tablette oder Tropfen oder Saft à 30 mg; 1-mal täglich eine Retardtablette à 75 mg [57]	
<b>Antibiotika</b>		
Ciprofloxacin	2-mal täglich eine Tablette à 250 mg [58]	Exazerbationen
Datenquelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [59], mit Ergänzung der neu zugelassenen Vertreter i. v.= intravenös, s.c.= subcutan		

**2.1.1.3 Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel****Anticholinergika**

Der Wirkmechanismus der Anticholinergika wurde im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 2.1.1.1) bereits ausführlich erläutert.

Die Hemmung der Bronchokonstriktion erfolgt bei den Vertretern der Wirkstoffgruppen der lang- und kurzwirksamen Anticholinergika auf die gleiche Weise. Der maßgebliche Unterschied zwischen beiden besteht bezüglich der Bindungsdauer an die Rezeptoren und damit der Wirkdauer und der daraus resultierenden unterschiedlichen Applikationsfrequenz. Aus der unterschiedlichen Wirkdauer resultieren auch die Zulassung als Dauer- oder Bedarfstherapie. Während die langwirksamen LAMAs aufgrund ihrer langanhaltenden Wirkung lediglich ein- bzw. zweimal täglich eingenommen werden müssen [1, 2, 32-34],

werden die kurzwirksamen Anticholinergika (*Short-acting Muscarinic Antagonists* = SAMA) bei Bedarf in einem Abstand von sechs bis acht Stunden, also drei- bis viermal täglich inhaliert [31].

Einige Anticholinergika werden präferiert über die Niere ausgeschieden. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung obliegt der Einsatz von LAMAs deswegen bei zwei der vier verfügbaren Wirkstoffe besonderen Voraussetzungen. Ab einer mittleren bzw. schweren Nierenfunktionsstörung sollte Tiotropiumbromid [32, 33] bzw. Glycopyrroniumbromid [34] nur nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung und bei einer kontinuierlichen Überwachung der Nierenfunktion erfolgen, da in diesem Fall die systemische Konzentrationen beider Substanzen signifikant erhöht ist. Dies könnte zu einer erhöhten Rate unerwünschter anticholinergischer Ereignisse führen [60]. Bei Acclidiniumbromid ist aufgrund der Hydrolyse des Wirkstoffes im Blut keine Dosisanpassung erforderlich [1, 2].

### **Beta-2-Sympathomimetika**

Die Wirkungsweise der Beta-2-Sympathomimetika wurde im Zusammenhang mit der Wirkungsweise des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 2.1.1.1) ebenfalls bereits ausführlich erläutert.

Auch hier findet eine Unterscheidung zwischen lang- und kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (*Short-acting beta2-Agonists* = SABAs) statt, die sich in ihrer Bindungsdauer an den Beta-2-Rezeptoren unterscheiden. SABAs werden aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts und einer Wirkdauer von vier bis sechs Stunden primär bei akuter Atemnot als Bedarfs- oder Notfallmedikation eingesetzt [20, 22, 25]. LABAs besitzen hingegen eine Wirkdauer von mindestens zwölf Stunden und werden zur Dauertherapie verwendet [14].

### **Methylxanthine**

Die Hauptwirkung der meist oral [40, 42] und nur zur Akutbehandlung i. v. [41] verabreichten Methylxanthine stellt die Bronchospasmolyse dar [40]. Vermutlich werden bronchiale, kontraktionsvermittelnde Adenosin-A1-Rezeptoren blockiert und Phosphodiesterasen gehemmt, sodass der intrazelluläre Spiegel von cAMP steigt [61]. Methylxanthine besitzen eine schwächere Wirkung als andere Bronchodilatoren, zahlreiche Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und eine geringe therapeutische Breite [61]. Insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen ist die Kontrolle des Theophyllin-Serumspiegels notwendig [40-42]. Methylxanthine sollten erst nach Therapieversuchen mit den anderen Bronchodilatoren zum Einsatz kommen [16].



**Phosphodiesterase-IV-Inhibitor (PDE-4-Inhibitor, Roflumilast)**

PDE-4-Inhibitor, Roflumilast hat selbst keine direkte bronchodilatatorische Wirkung. Er hemmt das Enzym Phosphodiesterase IV, indem er das cAMP und das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP) abbaut. So wird die Konzentration von intrazellulärem cGMP erhöht, was zur Relaxation der glatten Atemwegsmuskulatur führt [4, 61]. Roflumilast wird bei Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis zur Reduzierung von Exazerbationen eingesetzt. Der Einsatz sollte immer mindestens in Kombination mit langwirksamen Bronchodilatoren erfolgen [16].

Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss unter besonderer Vorsicht erfolgen. Zahlreiche weitere Erkrankungen (z. B. schwere immunologische Erkrankungen, schwere akute Infektionskrankheiten, Krebserkrankungen usw.) schließen die Therapie mit Roflumilast vollständig aus [43].

**Expektoranzien (Sekretolytika, Sekretomotorika)**

Expektoranzien verstärken die physiologische Expektoration (Aushusten von Sekreten). Sekretolytika stimulieren dabei die Absonderung des Bronchialsekrets. Sekretomotorika hingegen steigern die Aktivität des Flimmerepithels der Bronchialschleimhaut. Durch die vermehrte Bewegung der Flimmerhärchen (Zilien) kommt es zu einem verstärkten Abtransport des Bronchialschleims. Die dadurch mögliche bessere Sekretelimination kann zur Verringerung von Exazerbationen beitragen [62]. Aufgrund der widersprüchlichen Studienlage wird der Einsatz von Expektoranzien jedoch nicht allgemein empfohlen [16].

**Corticosteroide**

Corticosteroide wirken entzündungshemmend, besitzen jedoch keine bronchodilatatorische Wirkung. Sie agieren mittels spezifischer zytoplasmatischer Rezeptoren und kontrollieren die Transkription verschiedener Gene. Durch die Stimulation der Synthese von Lipocortin wird die Produktion zahlreicher proinflammatorischer (entzündungsfördernder) Zytokine gehemmt [61].

Es werden unterschiedliche Applikationsformen und Kombinationen mit Bronchodilatoren unterschieden:

- **Inhalative Corticosteroide (ICS)** werden begleitend zur bronchodilatatorischen Dauertherapie eingesetzt. Der Einsatz soll bei Patienten mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr erfolgen [16]. Des Weiteren können laut Fachinformation ICS bei Patienten eingesetzt werden, die mit einer Verbesserung anderer Kenngrößen wie z. B. der Lungenfunktion und/oder der Symptomatik auf eine Therapie mit ICS [46, 63] reagieren.
- **Orale Corticosteroide** wirken systemisch und sollten aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht zur Dauertherapie der COPD eingesetzt werden [16]. Zur Behandlung von akuten Exazerbationen wird eine Dauer von zehn Tagen empfohlen [47-50, 64].
- **Parenteral** verabreichte **Corticosteroide** werden bei Exazerbationen nur dann eingesetzt, wenn eine schnell einsetzende Wirkung - z. B. bei Erbrechen oder Bewusstlosigkeit - erforderlich ist [51].
- **Fixe inhalative Kombinationen** mit Beta-2-Sympathomimetika besitzen eine größere Effektivität gegenüber ihren Einzelkomponenten und können zudem zu einer verbesserten Compliance beitragen [16]. Die freie Kombination mit Anticholinergika ist ebenso möglich, allerdings liegen dafür keine Studiendaten vor [16].

### Antibiotika

Antibiotika sollten nur bei Verdacht auf einen der Exazerbation zugrunde liegenden bakteriellen Infekt eingesetzt werden.

### Kombinationen aus Bronchodilatoren

Fixe und freie **Kombinationen** aus lang- bzw. kurzwirksamen Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika besitzen aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt. Bisher sind jeweils zwei Fixkombinationen aus kurzwirksamen Bronchodilatoren (SABA und SAMA) [36, 37] und Fixkombinationen aus langwirksamen Bronchodilatoren (LABA und LAMA) [38, 39] zugelassen. Mit Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/Brimica<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> ist eine dritte langwirksame Kombination verfügbar [18, 19], welche mit Acclidiniumbromid und Formoterol auf zwei etablierten Wirkstoffen basiert.

#### **2.1.1.4 Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu den Arzneimitteln im Anwendungsgebiet**

Das Anwendungsgebiet der Fixkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol unterscheiden sich grundsätzlich von denen der kurzwirksamen Bronchodilatoren, der Methylxanthine und der PDE-4-Inhalatoren. Die genannten Arzneimittel werden im Gegensatz zu Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair® ausschließlich als Bedarfs- oder Add-on-Therapie, sowie nach Ausschöpfen aller anderen Therapiealternativen eingesetzt.

Die Fixkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol vereint die Wirkmechanismen der langwirksamen Monosubstanzen (LABAs und LAMAs) und besitzt gegenüber deren Einzelanwendung einen zusätzlichen bronchodilatatorischen Effekt (Abschnitt 2.1.1.2).

Formoterol besitzt nicht nur gute pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften, sondern stellt in der Gruppe der LABAs auch den am besten etablierten Wirkstoff dar. Im Gegensatz zu dem seit 2009 bzw. 2014 zugelassenen Indacaterol bzw. Olodaterol und dem noch nicht als Monosubstanz zugelassenen Vilanterol stellt Formoterol mit einer 17-jährigen Marktpräsenz den Goldstandard unter den LABAs dar. Dies bestätigen auch die Verordnungen der LABAs, bei denen Formoterol mit 96 % die deutliche Mehrheit der Anteile besitzt [65].

Das in der Fixkombination enthaltene Aclidiniumbromid ist seit Oktober 2012 als Monosubstanz zugelassen [1, 2]. Glycopyrroniumbromid wurde ebenfalls 2012 in der Indikation COPD zugelassen [34]. Umeclidiniumbromid ist seit 28.04.2014 zugelassen [35], jedoch zur Zeit nur als Fixkombination mit dem LABA Vilanterol verfügbar. Tiotropiumbromid wurde 2002 erstmalig zugelassen [32] und stellt somit den am längsten verfügbaren Vertreter der LAMAs dar.

Aufgrund der schnellen Hydrolyse im Blutplasma [3] ist bei Aclidiniumbromid das Risiko systemische anticholinerge Nebenwirkungen gering [1, 2]. Außerdem ist bei Aclidiniumbromid im Gegensatz zu allen anderen als Monotherapie verfügbaren LAMAs keine Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig [1, 2].

Im Vergleich hierzu werden die Anticholinergika Glycopyrroniumbromid und Tiotropiumbromid [32-34] als aktive Substanzen über die Niere ausgeschieden, weshalb bei diesen Substanzen bei eingeschränkter Nierenfunktion des Patienten eine Dosisanpassung empfohlen wird [1, 2].

Dieser Vorteil von Aclidiniumbromid ist besonders für die älteren Patienten relevant, die häufig an eingeschränkter Nierenfunktion leiden. Der Großteil (56,6 %) der COPD-Patienten sind über 65 Jahre alt [66]. Davon leiden 43% an Nierenfunktionsstörungen [67]. Insgesamt sind 22 % aller COPD Patienten von einer Nierenfunktionsstörung betroffen [68].

Neben Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bietet die schnelle Hydrolyse von Aclidiniumbromid im Blutplasma auch für multimorbide Patienten einen Vorteil. Mehr als 50 % aller COPD Patienten besitzen vier oder mehr Komorbiditäten [68]. Bei diesen Patienten wird durch jedes zusätzlich angesetzte Medikament das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen und unerwarteten Arzneimittelinteraktionen gesteigert [69]. Die geringe systemische Bioverfügbarkeit von Aclidiniumbromid könnte helfen dieses Risiko zu reduzieren.

Mit der Kombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol steht eine Fixkombination mit bewährten und in ihrer Wirksamkeit und Effektivität überzeugenden Wirkstoffen zur Verfügung.

Gegenüber den Kombinationen aus langwirksamen Bronchodilatoren und inhalativen Corticosteroiden (Einsatz bei Exazerbationen oder ICS-Ansprechen, Abschnitt 2.1.1.3) besitzen LAMA/LABA-Kombinationen wie Aclidiniumbromid/ Formoterol einen größeren bronchodilatatorischen Effekt [70]. Zudem sind LABA+ICS Kombinationen mit Fluticasone mit erhöhtem Pneumonie-Risiko verbunden[16].

#### **2.1.1.5 Inhalationssysteme**

Die in der Therapie der COPD favorisierte inhalative Applikation der Wirkstoffe nutzt den Atemvorgang für die Konzentration der Wirksubstanz am Wirkungsort, den Atemwegen. Die systemische Exposition mit der Wirksubstanz wird hierdurch reduziert. Dabei ist das korrekt verwendete Inhalationssystem direkt am Therapieerfolg beteiligt [71, 72]. Nur wenn der Patient die Handhabung sicher beherrscht, kann sichergestellt werden, dass der Wirkstoff in ausreichendem Umfang in die Bronchien gelangt. Ein weiterer Aspekt der korrekten Wirkstoffaufnahme stellt die Depositionsrates des Inhalators dar [73].

Inhalationssysteme werden in aerosolfreisetzende und -erzeugende Geräte eingeteilt. Bei den aerosolfreisetzenden Geräten wird wiederum in Trockenpulverinhalatoren und Treibgasdosieraerosole unterschieden (Abbildung 2-2).

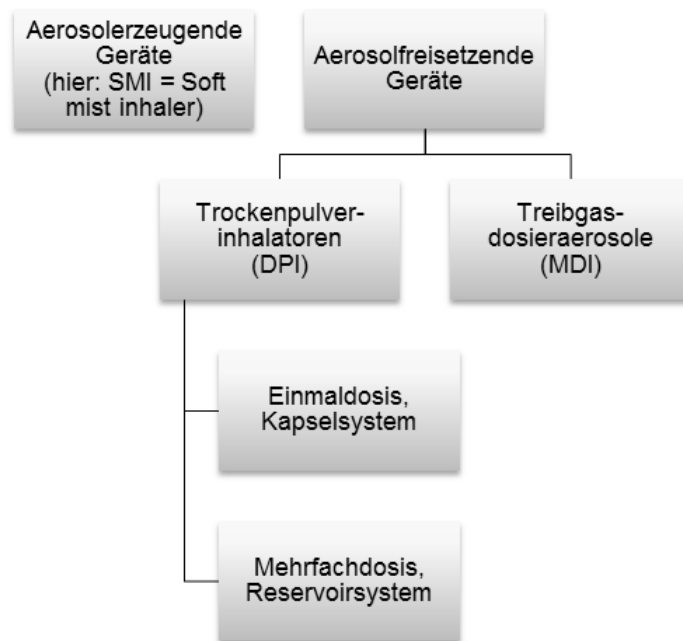


Abbildung 2-2: Inhalationssysteme in der COPD

### 2.1.1.5.1 Funktionsweise der verschiedenen Inhalationssysteme

Bei **Treibgasdosieraerosolen (MDI)** wird der Wirkstoff mit Hilfe von Treibgasen freigesetzt. Nachdem der Patient kräftig ausgeatmet hat, wird der Sprühstoß entweder atmzuggesteuert oder per Hand ausgelöst und vom Patienten langsam eingeatmet. Zur Verteilung des Wirkstoffes in der Lunge muss der Patient anschließend zehn Sekunden die Luft anhalten [74]. Zurzeit stehen Treibgasdosieraerosole jedoch weder für Fixkombinationen aus langwirksamen Bronchodilatoren noch für langwirksame Anticholinergika zur Verfügung.

Bei **Trockenpulverinhalatoren (DPI)** setzt der Atemfluss den Wirkstoff automatisch frei. Eine Koordination des Auslösens und der Einatmung, wie sie bei Dosieraerosolen erforderlich ist, entfällt hier – die Inhalation ist dadurch wesentlich vereinfacht [74]. In praxisnahen Studien<sup>3</sup> machten nur 11 bis 32 % der Patienten einen essentiellen Fehler [71]. Bei den DPIs wird zwischen Einzel- und Mehrfachdosissystemen unterschieden, die eine längere oder kürzere Vor- und Nachbereitungszeit des Inhalators bedingen.

Bei den Inhalatoren mit Einzeldosen [27, 33, 75] müssen vor jeder Anwendung Wirkstoffkapseln in die dafür vorgesehene Vorrichtung gelegt und nach der Inhalation auf Pulverrückstände überprüft werden [74].

<sup>3</sup> In den Studien verwendete Inhalatoren: Aerolizer<sup>®</sup>, Autohaler<sup>®</sup>, Cyclohaler<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup>, Diskus<sup>®</sup>, MDI<sup>®</sup>, Turbohaler<sup>®</sup>, Rotahaler/Spinhaler<sup>®</sup>

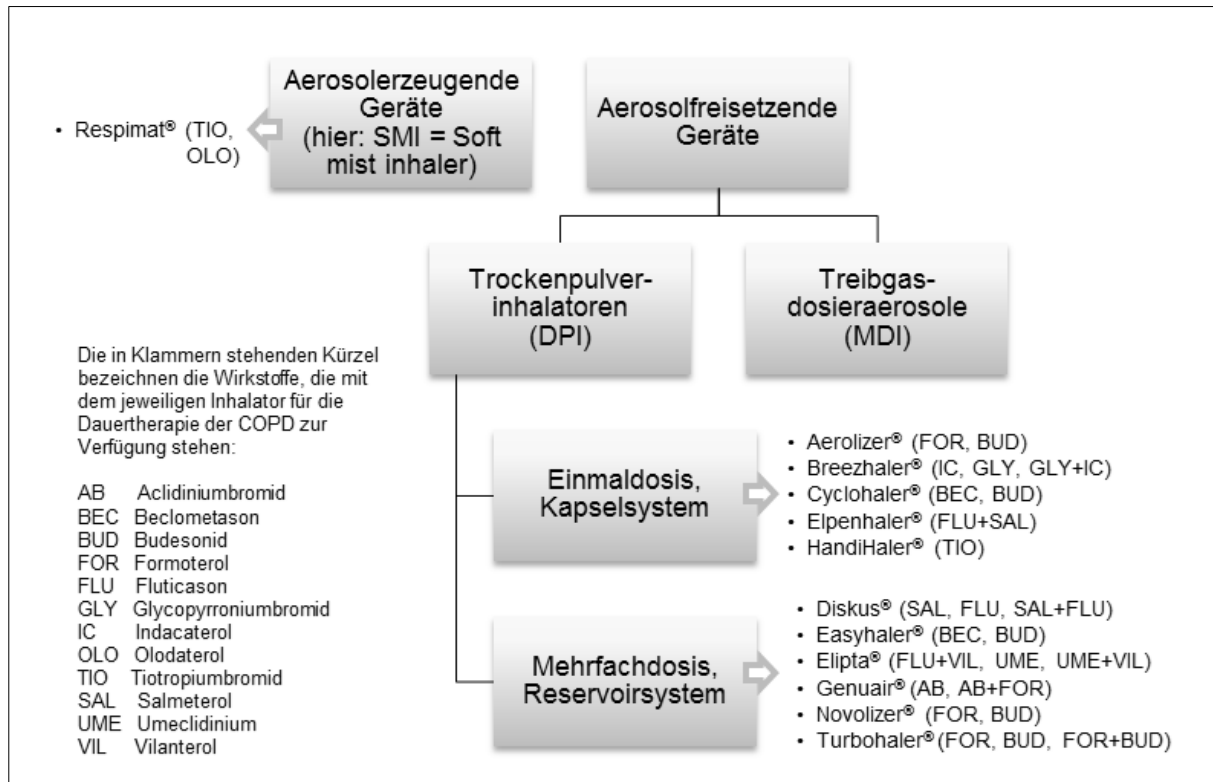
Bei den Mehrfachdosissystemen befindet sich der Wirkstoff in Reservoirbehältern oder in Einzelfällen in einzelverblisterten Kapseln im Inhalator. Der Inhalator ist nach wenigen Schritten gebrauchsfertig und reicht für 30 [35, 39] bis 60 [1, 22, 26, 52] Anwendungen. Um eine Verwendung bis zur letzten Dosis zu gewährleisten, muss das Inhalationspulver unbedingt vor Feuchtigkeit (insbesondere der Luftfeuchtigkeit) geschützt werden – das Pulver kann sonst verklumpen [71, 74].

Probleme bei der Handhabung des Geräts und der Inhalation können bei Einzel- und Mehrfachdosissystemen auftreten [76]. Besonders älteren Patienten fällt die Handhabung der Inhalatoren – vor allen Dingen wenn sie mit vielen Vorbereitungsschritten verbunden ist – schwer. Bei dem am häufigsten in Deutschland verwendeten Einzeldosissystem HandiHaler® [32] sind beispielsweise sechs Schritte zur Vorbereitung der Inhalation und drei weitere zur vollständigen Durchführung notwendig. In einer Studie mit 224 neu diagnostizierten Patienten lag die Fehlerquote bei der Verwendung des HandiHaler® bei 53,1 % [77].

Eine weitere Beobachtung der Studie ist, dass die Fehlerquote mit dem Alter und dem Schweregrad der Erkrankung zunimmt [77]. Wurde bei Patienten unter 60 Jahren noch eine Fehlerquote von 20 % gemessen, verdoppelte sich diese Rate bei den über 60-Jährigen und vervierfachte sich bei den über 80-Jährigen [77]. Die komplexe Handhabung der Inhalatoren kann bei fortgeschrittenem Alter (eingeschränkte Feinmotorik und Sehfähigkeit) und Schweregrad der Krankheit eine erfolgreiche Inhalation erschweren [78]. Da der Schweregrad der COPD mit dem Alter korreliert, sind viele ältere Patienten auf die Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren angewiesen. Kann die Inhalation wiederholt nicht korrekt ausgeführt werden, verringert sich nicht nur die Wirksamkeit der Therapie, sondern auch die Compliance des Patienten.

Beim **Soft-Mist-Inhaler (SMI)** handelt es sich um eine Mischform aus Vernebler und Dosieraerosol. Vernebler zerstäuben Flüssigkeiten mit Hilfe einer durch Druck erzeugten Luftströmung [74]. Beim RespiMAT® wird die wirkstoffhaltige Lösung aus einer Kartusche unter Druck einer Feder durch ein spezielles Düsensystem gepresst [33]. Die Inhalation der entstehenden Sprühwolke ist somit gegenüber den MDIs vereinfacht. Die Formulierung als wässrige Lösung kann jedoch das Risiko einer mikrobiellen Kontamination erhöhen. Die in der Lösung befindlichen Konservierungsmittel minimieren das Risiko, gelangen jedoch ebenfalls in die Lunge. Der hohe Wasseranteil kann zudem die Hydrolyse des Wirkstoffes begünstigen.

Die für die Dauertherapie der COPD zur Verfügung stehenden Inhalatoren sind in Abbildung 2-3 den beschriebenen Inhalationssystemen zugeordnet. Treibgasdosieraerosole stehen vorrangig für die inhalative Applikation von LABAs und ICS zur Verfügung. Die Inhalatoren unterscheiden sich technisch kaum voneinander. Anders verhält es sich bei den Trockenpulverinhalatoren, die sich in Einmal- und Mehrfachdosissysteme einteilen lassen. Hier wird die Applikation auf technisch unterschiedliche Weise umgesetzt (Details vgl. vorheriger Abschnitt). Trockenpulverinhalatoren sind für LAMAs, LABAs, ICS und LABA+ICS verfügbar. Mit dem aerosolerzeugenden Gerät RespiMAT® kann bislang nur das LAMA Tiotropiumbromid inhaliert werden.



Quelle: Eigene Darstellung, Inhalatoren und Wirkstoffe entsprechend Fachinformation

Abbildung 2-3: Inhalatoren in der Dauertherapie der COPD

### 2.1.1.5.2 Eigenschaften und Vorteile des Genuair®-Inhalators gegenüber den übrigen Inhalationssystemen

Der Genuair®-Inhalator ist ein Trockenpulverinhalator, der erstmalig für die Monotherapie mit Acclidiniumbromid eingesetzt wurde. Der technisch neuentwickelte Genuair®-Inhalator ist mit besonderen Sicherheits- und Feedbackmerkmalen ausgestattet, die ihn zuverlässig und anwenderfreundlich machen. Die Anzahl der Anwendungsfehler ist beim Einsatz des Genuair®-Inhalators geringer und die korrekte Verwendung in mehr Fällen gewährleistet als bei vergleichbaren Systemen [79, 80]. In einer direkten Vergleichsstudie zwischen dem Genuair-Inhalator und dem HandiHaler®-Inhalator kam es bei mehr als doppelt so vielen Patienten zu kritischen Anwendungsfehlern (keine oder insuffizienten Inhalation des Wirkstoffes) mit den HandiHaler® als mit dem Genuair® [80]. Dies wird durch einen Feedbackmechanismus ermöglicht, welcher dem Patienten zurückmeldet, ob die Inhalation erfolgreich durchgeführt wurde. Weitere Sicherheitsmerkmale stellen die Doppeldosiersperre (Schutz vor Überdosierung) und die Endblockade (sichere Blockade des Gerätes zur Verhinderung einer Leerdosierung) dar. Das Gerät besitzt ein geschlossenes Gerätedesign (manipulationssicher durch bereits eingesetzte und vor Entnahme geschützte Patronen) und ist einfach in der Handhabung, da der anwendungsbereite Inhalator mit 60 Hüben weder gereinigt noch wieder befüllt werden muss [1, 2]. Patienten bestätigen dies mit einer größeren Zufriedenheit als bei der Verwendung des HandiHaler® (79,1 % Genuair® vs. 20,9 % HandiHaler®;  $p < 0,0001$ ), der vor jeder Anwendung mit einer Kapsel befüllt werden muss [81].

Der Genuair<sup>®</sup>-Inhalator besitzt ein Zählwerk zur Anzeige der verbleibenden Dosen. Diese Besonderheit wählten Patienten nach der Gebrauchsfertigkeit und der einfachen Handhabbarkeit unter die drei wichtigsten Funktionsmerkmale eines Inhalators [78].

Insgesamt erzielt der Genuair<sup>®</sup>-Inhalator deutlich höhere Werte bei der Patientenzufriedenheit im Vergleich zu anderen Trockenpulverinhalatoren wie dem HandiHaler<sup>®</sup> und dem Breezhaler<sup>®</sup> [80, 82]. Die Zufriedenheit eines Patienten mit seinem Inhalator kann direkte Auswirkungen auf die Therapietreue des Patienten und damit auf den Therapieerfolg haben [83].

Für eine korrekte Wirkstoffaufnahme ist neben der richtigen Handhabung des Geräts und der richtigen Inhalation auch eine hohe Depositionsrate (Ausbreitung und Ablagerung von Teilchen in der Lunge) wichtig [73]. Durch die Technik im Genuair<sup>®</sup>-Inhalator werden besonders feine Partikel mit der Atemluft zu einem Pulverdosierraerosol verbunden. Die mit dem Genuair<sup>®</sup>-Inhalator erzielten Depositionsraten von 30 % sind höher als bei den zurzeit auf dem Markt befindlichen aerosolfreisetzenden Geräten [9, 84]. Diese hohe Depositionsrate war auch bei variierendem inspiratorischem Fluss (50 bis 95 l/min) gegeben [84, 85]. Mit dieser Flussratenunabhängigkeit ermöglicht es der Inhalator, interindividuelle Schwankungen zu minimieren.

Die Verwendbarkeit des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators und des pulverförmigen Wirkstoffs Acridiniumbromid wurde unter verschiedenen Bedingungen getestet. Der Genuair<sup>®</sup>-Inhalator war bei Temperaturen von 5 °C bis 40 °C voll funktionsfähig [86]. Der pulverförmige Wirkstoff Acridiniumbromid hielt einer alle 24 Stunden wechselnden Temperatur von -20 °C und 40 °C über zwei Wochen stand [87]. Außerdem ist die gleichbleibende pharmazeutische Qualität (abgegebene Dosis je Hub, unverändert feine Partikelgröße) von Acridiniumbromid im Verwendungszeitraum bei relativen Feuchten bis zu 75 % und 25 °C [88] und über einen Zeitraum von 10 Wochen nachgewiesen [89, 90]. Das bei anderen Pulverdosierraerosolen bestehende Risiko der Verklumpung des pulverförmigen Wirkstoffes ist somit geringer.

Neben der einfachen und anwenderfreundlichen Handhabung des Genuair<sup>®</sup> Inhalators besitzen fixe Kombinationen per se Vorteile gegenüber freien Kombinationen. Durch die Verwendung eines statt zwei - häufig technisch unterschiedlichen - Inhalatoren besitzt die fixe Kombination eine geringere Behandlungskomplexität [91, 92]. Die bei erhöhter Behandlungskomplexität beobachtete verminderte Therapieadhärenz kann zu gesundheitlichen und ökonomischen Nachteilen führen [91-93].

Die Umstellung von Acridiniumbromid oder/ und Formoterol auf die fixe Kombination von Acridiniumbromid und Formoterol dürfte zusätzlich zur anwenderfreundlichen Handhabung des Genuair<sup>®</sup> Inhalators aufgrund des bekannten (Genuair<sup>®</sup>) bzw. z. T. ähnlichen (z. B. Novolizer<sup>®</sup>) Inhalationssystems und der gewohnten Applikationsfrequenz (zweimal täglich) bei den Patienten unkompliziert sein.



## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Duaklir <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Brimica <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).	nein	24.11.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Brimica<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> [18, 19] entnommen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurde die Fachinformation von Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair® [18, 19] herangezogen.

Der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels und der weiteren für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurde anhand den Fachinformationen (Referenzen vgl. Tabelle 2-4), der Leitlinie [16], pharmakologischer und pneumologischer Fachliteratur [4, 94] [4, 61] sowie z. T. von vorklinischen Studienergebnissen [3] beschrieben.

Die Beschreibung der Inhalationssysteme erfolgte ebenfalls anhand der entsprechenden Fachinformationen (Referenzen vgl. Tabelle 2-4), einem COPD-Fachbuch [74], zweier Artikel aus einer Publikationsreihe zur Inhalationstherapie [71, 78] sowie Studien zur Handhabung und Patientenpräferenz der unterschiedlichen Inhalatoren [76, 77, 79, 81, 95].

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. 2012.
2. Berlin-Chemie Menerani. Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. 2012.
3. Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I, Otal R, Carreno C, Vinals M, et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(2):740-51.
4. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflage. Köln: Thomas Karow; 2009.
5. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(4):297-304; discussion 11-2.
6. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *The European respiratory journal.* 2012;40(4):830-6.
7. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF, et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *Copd.* 2012;9(2):90-101.
8. Almirall Hermal GmbH. Drug Monitoring NEED - National Eklira® Evaluation and Documentation. Confidential2014.
9. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009;78(3):322-8.
10. de la Motte S, Beier J, Schmid K, Pascual S, Jansat JM, Garcia Gil E. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;Volume 50(June):403-12.
11. AstraZeneca GmbH. Oxis® Turbohaler ® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. 1997.
12. Steiropoulos P, Tzouvelekis A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2008;3(2):205-15.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Muster- und Referenztexte 2013 [updated 201328.11.2014]. Available from: [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/mufag/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/mufag/_node.html).
14. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Formoterol - Textentwurf der Fachinformation (SPC) 2014 [updated 23.05.201411.08.2014]. Available from: [https://sunset-clause.dimdi.de/Mustertexte/mustertexte?STATION=smt\\_menu](https://sunset-clause.dimdi.de/Mustertexte/mustertexte?STATION=smt_menu).
15. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, Poole P, Cates C. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;updated 2011.(2):CD003566.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2011 Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014 [updated 01/201424.10.2014]. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jun11.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf).
17. Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and beta-adrenoceptors in human airways. Br J Pharmacol. 2012;166(6):1804-14.
18. Berlin-Chemie Menerani. Brimica® Genuair® 2015.
19. AstraZeneca GmbH. Duaklir® Genuair® 2015.
20. TEVA GmbH. Salbulair® N 100 µg Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension. 1998.
21. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. SALBUBRONCH® Elixier 2004 [updated 08/200803.11.2014]. Available from: <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>.
22. AstraZeneca GmbH. Aerodur® Turbohaler® 0,5mg, Pulver zur Inhalation. 1989.
23. AstraZeneca GmbH. Bricanyl-Duriles® 7,5mg, Retardtabletten. 1979.
24. AstraZeneca GmbH. Bricanyl® 0,5 mg-Ampullen. 1999.
25. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Berotec®N 100µg Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Lösung. 1988.
26. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Serevent® Dosier-Aerosol\_Serevent® Diskus®. 1995.
27. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Onbrez® Breezhaler® 150 Mikrogramm. 2009.
28. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Spiropent® 0,02 mg Tabletten. 1988.
29. AstraZeneca GmbH. Bambec® 10 mg Tabletten. 1991.
30. Boehringer Ingelheim International GmbH. Striverdi® Respimat®. 2013.
31. TEVA GmbH. Ipratropium Teva ® 250 Mikrogramm/1 ml Lösung für einen Vernebler. 2008.
32. Boehringer Ingelheim International GmbH. SPIRIVA® 18 Mikrogramm. 2002.
33. Boehringer Ingelheim International GmbH. Spiriva® Respimat®. 2007.
34. Novartis Pharma GmbH. Seebri® Breezhaler® 44 Mikrogramm. 2012.
35. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Incruse®. 2014.
36. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Berodual® Respimat® 20/50Mikrogramm/Dosis Lösung zur Inhalation. 2003.
37. TEVA GmbH. Ipramol Teva ® 0,5 mg + 2,5 mg/2,5 ml Steri-Neb ® Lösung für einen Vernebler. 2008.
38. Novartis Pharma GmbH. Ultibro® Breezhaler®. 2013.
39. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Anoro®. 2014.
40. Astellas Pharma GmbH. Bronchoretard®. 2001.
41. Takeda GmbH. Euphylong® i.v. 200. 1993.
42. Takeda GmbH. Aminophyllin® 125 mg. 2005.
43. Takeda GmbH. Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten. 2010.
44. Astellas Pharma GmbH. Junik® Dosieraerosol 100 µg; Junik® Autohaler® 100 µg. 2001.
45. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Novopulmon® 200 Novolizer®. 2004.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Flutide® forte 250 µg/Dosier-AerosolFlutide® 125 µg. 1997.
47. Chiesi GmbH. Ultralan®-oral 2007 [updated 09/201103.11.2014]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>.
48. Dermapharm AG. Metysolon® 4 mg/8 mg/16 mg. 1996.
49. Merck Serono GmbH. Decortin® H Tabletten. 1989.
50. Dermapharm AG. Volon® 4/8/16 mg. 1989.
51. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Urbason® solubile 16 mg; Urbason® solubile 32 mg. 2004.
52. AstraZeneca GmbH. Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. 2001.
53. AstraZeneca GmbH. Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. 2002.
54. ELPEN Pharma GmbH. Rolenium®. 2011.
55. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Relvar® Elipta®. 2013.
56. HEXAL AG. ACC® 200mg Pulver 1985 [updated 07/201203.11.2014]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>.
57. ALIUD PHARMA GmbH & Co. KG. Ambroxol® 1985 [updated 09/200803.11.2014]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>.
58. Pflieger Chemische Fabrik GmbH. Keciflox® 250 mg Filmtabletten. 2007.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2012-10-01-D-038 Acridiniumbromid 2013 [updated 02.05.201213.06.2013]. Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-41/Informationen%20zur%20zVT\\_Aclidiniumbromid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-41/Informationen%20zur%20zVT_Aclidiniumbromid.pdf).
60. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Tiotropium and the risk of death in COPD. N Engl J Med. 2014;370(5):480-1.
61. Aktoris K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. München: Urban & Fischer 2009.
62. de Gruyter W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 264. Auflage. Berlin/ Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2012.
63. Astellas Pharma GmbH. Budecort® 200 Novolizer®. 1997.
64. Merck Serono GmbH. Decortin® Tabletten. Stand: 04/20131989.
65. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
66. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2012 - Disease-Management-Programme in Nordrhein 2013 [updated 12/201302.07.2014]. Available from: [https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp12.pdf](https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf).
67. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. Chest. 2010;137(4):831-7.
68. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):728-35.

69. Bergert F W, Braun M, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J, Hüttner U, et al. Hausärztliche Leitlinie Multimedikation - Empfehlung zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten 2014 [updated 16.04.201423.10.2014]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0431\\_S2e\\_Multimedikation\\_2014-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0431_S2e_Multimedikation_2014-05.pdf).
70. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):51-60.
71. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW. The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J.* 2009;18(2):76-82.
72. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care.* 2005;50(10):1360-74; discussion 74-5.
73. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, Dederichs J, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2011;6:353-63.
74. Schacher C, Worth H. Meine COPD habe ich im Griff! Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2007.
75. Novartis Pharma GmbH. Foradil® P 12 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. 2002.
76. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(5):439-46.
77. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration.* 2008;75(1):18-25.
78. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J.* 2010;19(1):10-20.
79. Hass C, Engdahl K, Albert W, Setyawan J, Mateo N. Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair® vs Other Inhalers [Poster]. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada. 2010;30.Oktober - 04.November 2010.
80. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, van der Valk P, Goosens M, Padulles L, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(8):1023-31.
81. Almirall SA. Clinical Trial M/34273/32 - Study evaluating preference, satisfaction and ease of use of inhalers in COPD diagnosed patients. Confidential2012.
82. Chrystyn H, Pascual S, Feimer J, De Soyza A, Sauleda Roig J, Haughney J, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler in patients with COPD [Poster]. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Munich, Germany. 2014;06. - 10. September 2014.
83. Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med.* 2014;108(2):358-65.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

84. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract.* 2012;66(3):309-17.
85. Magnussen H. Clinical Trial M/34273/07 - An open-label, cross-over, randomised, placebo medical device trial to characterise the peak inspiratory flow (pif) generated through the novolizer and the HandiHaler® dry powder inhalers by patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Confidential2008.
86. Almirall Sofotec. UB-115-01 Investigation Report - Device function in the maximum in-use climate range. Confidential 2008.
87. Almirall Sofotec. UB-382-01 Investigation Report - Effect of temperature cycling on Aclidinium bromide 400 µg / Formoterol fumarate dihydrate 12 µg 60 doses inhalation powder. Confidential2012.
88. Almirall Sofotec. UB-415-01 Investigation Report - Effect of moisture on the pharmaceutical performance of Aclidinium bromide 400 µg / Formoterol fumarate dihydrate 12 µg 60 doses inhalation powder 60 dos inhalation powder. Confidential2013.
89. Almirall Sofotec. SB-162-02 Stability Report - In-use testing of Aclidiniumbromide 400 µg / Formoterol fumarate dihydrate 12 µg 60 dos inhalation powder - batch ABFF015 (22 month aged samples). Confidential2013.
90. Almirall Sofotec. SB-154-02 Stability Report - In-use testing of Aclidiniumbromide 400 µg / Formoterol fumarate dihydrate 12 µg 60 dos inhalation powder - batch ABFF015 (12 month aged samples). Confidential2013.
91. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax.* 2008;63(9):831-8.
92. Yu AP, Guerin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ.* 2011;14(4):486-96.
93. van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med.* 2014;108(1):103-13.
94. Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T. *Pneumologie: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
95. McFadden ER, Jr. Improper patient techniques with metered dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(2):278-83.