

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bretaris Genuair 322 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver leveret dosis (dosen, der kommer ud af mundstykket) indeholder 375 µg aclidiniumbromid svarende til 322 µg aclidinium. Det svarer til en afmålt dosis på 400 µg aclidiniumbromid svarende til 343 µg aclidinium.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver afgivet dosis indeholder cirka 12 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver.

Hvidt eller næsten hvidt pulver i en hvid inhalator med en indbygget dosisindikator og en grøn doseringsknap.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bretaris Genuair er indiceret som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til lindring af symptomer hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er én inhalation af 322 mikrogram aclidinium to gange dagligt.

Hvis en dosis springes over, skal den næste dosis tages hurtigst muligt. Hvis det næsten er tid til at tage den næste dosis, skal den manglende dosis dog springes over.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Bretaris Genuair til børn og unge (under 18 år) til indikationen KOL.

Administration

Til inhalationsbrug.

Patienter skal instrueres i, hvordan præparatet administreres korrekt, da Genuair inhalator kan fungere forskelligt fra inhalatorer, som patienten måske har anvendt tidligere. Det er vigtigt at instruere patienten i nøje at læse brugsanvisningen i indlægssedlen, som er pakket sammen med hver inhalator. Brugsanvisning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for acclidiniumbromid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Paradoks bronkospasme:

Administration af Bretaris Genuair kan medføre paradoks bronkospasme. Hvis dette sker, skal behandling med Bretaris Genuair stoppes og andre behandlinger overvejes.

Forværring af sygdom:

Acclidiniumbromid er en bronkodilatator til vedligeholdelsesbehandling og må ikke bruges til behandling af akutte episoder med bronkospasme, dvs. som anfaldsbehandling. Hvis der er en ændring i intensiteten af KOL, mens patienten behandles med acclidiniumbromid, og patienten mener, at yderligere anfaldsbehandling er nødvendig, skal patienten og patientens behandlingsregimen revurderes.

Kardiovaskulære virkninger:

Der er set hjerterytmie, herunder atrieflimmer og paroxysmal takykardi, efter administration af Bretaris Genuair (se pkt. 4.8). Derfor skal Bretaris Genuair anvendes med forsigtighed hos patienter med aktuel eller tidligere hjerterytmie eller med risikofaktorer for hjerterytmie.

Der er begrænset erfaring hos patienter med kardiovaskulære komorbiditeter fra kliniske studier (se pkt. 5.1). Sådanne tilstande kan blive påvirket af den antikolinerge virkningsmekanisme.

Antikolinerge virkninger:

Tør mund, som kan forekomme ved antikolinerg behandling, kan på lang sigt være forbundet med karies.

I overensstemmelse med dets antikolinerge aktivitet skal acclidiniumbromid anvendes med forsigtighed hos patienter med symptomatisk prostatahyperplasi eller blærehalsobstruktion eller med snævervinklet glaukom (omend direkte kontakt af produktet med øjnene er yderst usandsynlig).

Hjælpestoffer:

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af acclidiniumbromid med andre lægemidler, der indeholder antikolinerge stoffer, er ikke blevet undersøgt og anbefales ikke.

Selvom ingen formelle *in vivo*-lægemiddelinteraktionsstudier er blevet udført, er inhaleret acclidiniumbromid blevet anvendt samtidig med andre KOL-lægemidler, herunder sympatomimetiske bronkodilatorer, methylxanthiner og orale og inhalerede steroider uden klinisk tegn på lægemiddelinteraktioner.

In vitro-undersøgelser har vist, at acclidiniumbromid eller metabolitterne af acclidiniumbromid ved den terapeutiske dosis ikke forventes at forårsage interaktioner med aktive stoffer, der er substrater af P-glykoprotein (P-gp) eller aktive stoffer, der metaboliseres af cytochrom P450 (CYP450)-enzymet og -esteraser (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af acridiniumbromid hos gravide kvinder.

Dyreforsøg har kun påvist føtotoksicitet ved dosisniveauer, som er meget højere end den maksimale eksponering af mennesker for acridiniumbromid (se pkt. 5.3). Acridiniumbromid bør kun anvendes under graviditet, når de forventede fordele opvejer de potentielle risici.

Amning

Det er ukendt, om acridiniumbromid/metabolitter udskilles i human modermælk. Dyreforsøg har påvist udskillelse af små mængder acridiniumbromid/metabolitter i modermælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for nyfødte/spædbørn. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Bretaris Genuair seponeres/undgås, idet der tages højde for fordelene for barnet ved amning og de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyreforsøg hos rotter har kun vist små reduktioner i fertiliteten ved meget højere dosisniveauer end den maksimale eksponering af mennesker for acridiniumbromid (se pkt. 5.3). Det betragtes som usandsynligt, at acridiniumbromid indgivet ved den anbefalede dosis vil påvirke fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Acridiniumbromid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forekomsten af hovedpine, svimmelhed eller sløret syn efter administration af acridiniumbromid (se pkt. 4.8) kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning med Bretaris Genuair var hovedpine (6,6 %) og nasopharyngitis (5,5 %).

Bivirkningsoversigt i tabelform

Hyppighederne tildelt bivirkningerne angivet i listen nedenfor er baseret på summariske incidensrater for bivirkninger (dvs. hændelser tilskrevet Bretaris Genuair) iagttaget med Bretaris Genuair 322 µg (636 patienter) i den poolede analyse af et 6-måneders og to 3-måneders randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier eller på studieresultater efter markedsføring.

Der blev ikke identificeret andre bivirkninger i et placebokontrolleret studie med 1.791 patienter med moderat til meget svær KOL, som blev behandlet med Bretaris Genuair i op til 36 måneder.

Hyppigheden af bivirkninger defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Foretrukket term	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Sinusitis	Almindelig
	Nasopharyngitis	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Sjælden
	Angioødem	Ikke kendt
	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
Øjne	Sløret syn	Ikke almindelig

Hjerte	Hjertearytmi, herunder atrieflimmer og paroxysmal takykardi	Ikke almindelig
	Takykardi	Ikke almindelig
	Palpitationer	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
	Dysfoni	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diaré	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
	Tør mund	Ikke almindelig
	Stomatitis	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Ikke almindelig
	Pruritus	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Urinretention	Ikke almindelig

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Høje doser af aclidiniumbromid kan føre til antikolinerge tegn og symptomer.

Enkelte inhalerede doser på op til 6.000 µg aclidiniumbromid er dog blevet administreret til raske forsøgspersoner uden systemiske antikolinerge bivirkninger. Endvidere blev der ikke set nogen relevante bivirkninger efter to daglige doseringer i 7 dage af op til 800 µg aclidiniumbromid hos raske forsøgspersoner.

Akut forgiftning ved utilsigtet lægemiddelinntagelse af aclidiniumbromid er usandsynlig pga. lægemidlets lave orale biotilgængelighed og Genuair-inhalatorens åndedrætsaktiverede doseringsmekanisme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod obstruktiv lungesygdom, antikolinergika; ATC-kode: R03BB05.

Virkningsmekanisme

Aclidiniumbromid er en kompetitiv, selektiv muskarin receptor-antagonist (også kendt som et anticholinergikum) med en længere opholdstid ved M₃-receptorerne end M₂-receptorerne. M₃-receptorerne medierer sammentrækning af luftvejenes glatte muskulatur. Inhaleret aclidiniumbromid virker lokalt i lungerne ved at blokere M₃-receptorer i luftvejenes glatte muskulatur og derved inducere bronkodilatation. Ikke-kliniske *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser viste hurtig, dosisafhængig og langvarig hæmning af aclidinium af acetylcholin-induceret bronkokonstriktion. Aclidiniumbromid nedbrydes hurtigt i plasma; niveauet af systemiske antikolinerge bivirkninger er derfor lavt.

Farmakodynamisk virkning

Kliniske studier viser, at Bretaris Genuair medfører klinisk meningsfulde forbedringer i lungefunktion (målt ved forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund [FEV₁]) over 12 timer efter administration morgen og aften. Den kliniske effekt opnåedes inden for 30 minutter efter første dosis (stigninger ift. baseline på 124-133 ml). Maksimal bronkodilatation opnåedes inden for 1-3 timer efter dosering med gennemsnitlige peak-forbedringer i FEV₁ ift. baseline på 227-268 ml ved steady-state.

Hjerteelektrofysiologi

Der blev ikke observeret nogen effekt på QT-intervallet (korrigeret ved Fridericia- eller Bazett-metoden eller individuelt korrigeret), når aclidiniumbromid (200 µg eller 800 µg) blev givet 1 gang dagligt i 3 dage til raske forsøgspersoner i et omhyggeligt QT-studie.

Endvidere blev der ikke set nogen signifikant klinisk effekt af Bretaris Genuair på hjerterytmen under 24-timers Holter-monitorering efter 3 måneders behandling af 336 patienter (hvoraf 164 fik Bretaris Genuair 322 µg to gange dagligt).

Klinisk virkning og sikkerhed

Fase III af det kliniske udviklingsprogram for Bretaris Genuair inkluderede 269 patienter, der blev behandlet med Bretaris Genuair 322 µg to gange dagligt i et 6-måneders, randomiseret, placebokontrolleret studie, og 190 patienter, der blev behandlet med Bretaris Genuair 322 µg to gange dagligt i et 3-måneders, randomiseret, placebokontrolleret studie. Virkningen blev vurderet ved måling af lungefunktion og symptomatiske resultater såsom kortåndethed, sygdomsspecifik helbredsstatus, brug af anfaldsmedicin og forekomst af exacerbationer. I de langvarige sikkerhedsstudier var Bretaris Genuair forbundet med bronkodilatorisk virkning ved indgivelse over en behandlingsperiode på 1 år.

Bronkodilatation

I 6-månedersstudiet oplevede patienter, som fik Bretaris Genuair 322 µg to gange dagligt, en klinisk relevant forbedring af deres lungefunktion (målt ved FEV₁). Maksimal bronkodilatorisk effekt opnåedes fra dag 1 og blev opretholdt over behandlingsperioden på 6 måneder. Efter 6 måneders behandling var den gennemsnitlige forbedring i trough FEV₁ om morgenen inden dosering sammenlignet med placebo 128 ml (95 % CI=85-170; p<0,0001).

Lignende observationer blev set med Bretaris Genuair i 3-månedersstudiet.

Sygdomsspecifik helbredsstatus og symptomatiske fordele

Bretaris Genuair førte til klinisk meningsfulde forbedringer i kortåndethed (vurderet vha. Transition Dyspnoea Index [TDI]) og sygdomsspecifik helbredsstatus (vurderet vha. St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Nedenstående tabel viser symptomlindring opnået efter 6 måneders behandling med Bretaris Genuair.

Variabel	Behandling		Forbedring over placebo	p-værdi
	Bretaris Genuair	Placebo		
TDI				
Procentdel af patienter, som opnåede MCID ^a	56,9	45,5	1,68-gang ^c forøgelse af sandsynlighed	0,004
Middelændring ift. <i>baseline</i>	1,9	0,9	1,0 enhed	<0,001
SGRQ				
Procentdel af patienter, som opnåede MCID ^b	57,3	41,0	1,87-gang ^c forøgelse af sandsynlighed	<0,001
Middelændring ift. <i>baseline</i>	-7,4	-2,8	- 4,6 enheder	<0,0001

a Minimum klinisk betydelig forskel (MCID) på mindst 1 enheds ændring i TDI.

b MCID på mindst - 4 enheders ændring i SGRQ.

c Odds-ratio, stigning i sandsynligheden for at opnå MCID sammenlignet med placebo.

Patienter behandlet med Bretaris Genuair krævede mindre anfaldsmedicin end patienter behandlet med placebo (en nedgang på 0,95 pust pr. dag efter 6 måneder [p=0,005]). Bretaris Genuair forbedrede også daglige symptomer på KOL (dyspnø, hoste og spyttproduktion) samt symptomer om natten og tidligt om morgenen.

Poolede effektanalyser af de placebokontrollerede studier over 6 måneder og 3 måneder påviste en statistisk signifikant reduktion i hyppigheden af moderate til svære exacerbationer (som krævede

behandling med antibiotika eller kortikosteroider, eller som resulterede i hospitalsindlæggelser) med aclidinium 322 µg to gange dagligt sammenlignet med placebo (hyppighed per patient per år: hhv. 0,31 vs. 0,44; $p=0,0149$).

Langsigtet studie af sikkerhed og virkning op til 3 år

Aclidiniumbromids virkning på forekomsten af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppestudie med 3.630 voksne patienter mellem 40 og 91 år med moderat til meget svær KOL, der blev behandlet i op til 36 måneder. 58,7 % var mænd, og 90,7 % var kaukasiere, med en middel-FEV₁ efter bronkodilatator på 47,9 % af den forventede værdi og middel-CAT (KOL-vurderingstest) på 20,7. Alle patienter havde kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom i anamnesen og/eller signifikante kardiovaskulære risikofaktorer. 59,8 % af patienterne havde haft mindst én KOL-eksacerbation inden for de seneste 12 måneder efter screeningsbesøget. Ca. 48 % af de deltagende patienter havde en anamnese med mindst én dokumenteret kardiovaskulær hændelse; cerebrovaskulær sygdom (13,1 %), koronararteriesygdom (35,4 %) eller perifer vaskulær sygdom, eller havde en anamnese med claudicatio intermittens (13,6 %).

Studiet havde et hændelsesdrevet design og blev afsluttet, da der blev observeret tilstrækkeligt med MACE-hændelser til den primære sikkerhedsanalyse. Patienterne seponerede behandlingen, hvis de fik en MACE-hændelse og overgik efter behandling til studiets opfølgningsperiode. 70,7 % af patienterne fuldførte studiet ifølge investigators vurdering. Mediantiden med behandling i Bretaris Genuair-gruppen og i placebogruppen var henholdsvis 1,1 år og 1 år. Mediantiden i studiet i Bretaris Genuair-gruppen og placebogruppen var henholdsvis ca. 1,4 og 1,3 år.

Det primære sikkerhedsendepunkt var tiden til første forekomst af MACE, defineret som hvilken som helst af følgende hændelser, der blev betragtet som relateret til behandlingen: kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødeligt iskæmisk apopleksi. Frekvensen af patienter med mindst én MACE var 3,85 % *versus* 4,23 % patienter i henholdsvis aclidinium- og placebogruppen. Bretaris Genuair øgede ikke MACE-risikoen for patienter med KOL sammenlignet med placebo ved tilføjelse til den igangværende baggrundsbehandling (hazard ratio (HR) 0,89; 95 % CI: 0,64, 1,23). Den øvre grænse for konfidensintervallet udelukkede en prædefineret risikomargen på 1,8.

Antallet af moderate eller svære KOL-eksacerbationer pr. patient pr. år i løbet af behandlingens første år blev evalueret som det primære effektendepunkt i studiet. Patienter behandlet med Bretaris Genuair udviste en statistisk signifikant reduktion på 22 % i sammenligning med placebo (frekvensratio [RR] 0,78; 95 % CI 0,68 til 0,89; $p<0,001$). Desuden viste Bretaris Genuair en statistisk signifikant reduktion på 35 % i antallet af hospitalsindlæggelser på grund af KOL-eksacerbationer under behandlingen i det første år sammenlignet med placebo (RR 0,65; 95 % CI 0,48 til 0,89; $p=0,006$).

Bretaris Genuair-gruppen udviste en statistisk signifikant forsinkelse i tiden til første moderate eller svære eksacerbation under behandlingen sammenlignet med placebogruppen. Patienterne i aclidiniumbromidgruppen oplevede en 18 % relativ reduktion i risikoen for en eksacerbation (HR 0,82; 95 % CI [0,73, 0,92], $p<0,001$).

Tolerance ved motion

I et 3-ugers randomiseret, placebokontrolleret klinisk overkrydsningsstudie blev Bretaris Genuair forbundet med en statistisk signifikant forbedring af udholdenhedstiden ved motion på 58 sekunder sammenlignet med placebo (95 % CI=9-108; $p=0,021$; værdi før behandling: 486 sekunder). Bretaris Genuair reducerede statistisk signifikant hyperinflation af lungerne under hvile (funktionel residualkapacitet [FRC]=0,197 l [95 % CI=0,321, 0,072; $p=0,002$]; residualvolumen [RV]=0,238 l [95 % CI=0,396, 0,079; $p=0,004$]) og forbedrede også ved den inspiratoriske kapacitet (med 0,078 l; 95 % CI=0,01, 0,145; $p=0,025$) og reducerede dyspnø under motion (Borg-skalaen) (med 0,63 Borg-enheder; 95 % CI=1,11, 0,14; $p=0,012$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Bretaris Genuair i alle undergrupper af den pædiatriske population med KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Acridiniumbromid absorberes hurtigt fra lungerne, og maksimale plasmakoncentrationer opnås inden for 5 minutter efter inhalation hos raske forsøgspersoner og som regel inden for de første 15 minutter hos patienter med KOL. Den brøkdel af den inhalerede dosis, der når systemkredsløbet som uændret acridinium er meget lav, under 5 %.

Steady-state peak plasmakoncentration opnået efter tørpulver-inhalation af 400 µg acridiniumbromid af patienter med KOL var cirka 224 pg/ml. Steady-state plasmaniveauer blev nået inden for syv dage ved dosering to gange dagligt.

Fordeling

Deponering i lungerne af inhaleret acridiniumbromid via Genuair-inhalatoren var i gennemsnit cirka 30 % af den afmålte dosis.

Plasma-proteinbindingen af acridiniumbromid bestemt *in vitro* svarer formentlig til proteinbindingen af metabolitterne pga. den hurtige hydrolyse af acridiniumbromid i plasma. Plasma-proteinbinding var 87 % for kulstofsyre-metabolitten og 15 % for alkohol-metabolitten. Det primære plasmaprotein, som binder acridiniumbromid, er albumin.

Biotransformation

Acridiniumbromid hydrolyseres hurtigt og ekstensivt til dets farmakologisk inaktive alkohol- og kulstofsyrederivater. Hydrolysen forekommer både kemisk (ikke-enzymatisk) og enzymatisk ved esteraser, hvor butyrylcholinesterase er den primære humane esterase involveret i hydrolysen. Plasmaniveauer af syremetabolitten er cirka 100 gange højere end for alkoholmetabolitten og det uændrede aktive stof efter inhalation.

Den lave absolutte biotilgængelighed af inhaleret acridiniumbromid (<5 %) skyldes, at acridiniumbromid gennemgår omfattende systemisk og præsystemisk hydrolysering, uanset om det deponeres i lungerne eller synkes

Biotransformation via CYP450-enzymet spiller en mindre rolle i den samlede metaboliske clearance af acridiniumbromid.

In vitro-forsøg har vist, at acridiniumbromid ved den terapeutiske dosis eller dets metabolitter ikke hæmmer eller inducerer cytochrom P450 (CYP450)-enzymet og ikke hæmmer esteraser (carboxylesterase, acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase). *In vitro*-forsøg har vist, at acridiniumbromid eller metabolitterne af acridiniumbromid ikke er substrater eller hæmmere af P-glykoprotein.

Elimination

Den terminale eliminationshalveringstid og effektive halveringstid for acridiniumbromid er henholdsvis ca. 14 timer og 10 timer efter inhalation af to daglige doser på 400 µg til KOL-patienter.

Efter intravenøs administration af 400 µg radioaktivt mærket acridiniumbromid til raske forsøgspersoner blev cirka 1 % af dosen udskilt som uændret acridiniumbromid i urinen. Op til 65 % af dosen blev elimineret som metabolitter i urinen og op til 33 % som metabolitter i afføringen.

Efter inhalation af 200 µg og 400 µg acridiniumbromid hos raske forsøgspersoner eller patienter med KOL var udskillelsen af uomdannet acridinium i urinen meget lav på cirka 0,1 % af den

administrerede dosis, hvilket indikerer at clearance i nyrene spiller en mindre rolle i den samlede clearance af acridinium fra plasma.

Linearitet/non-linearitet

Acridiniumbromid udviste lineær og tidsafhængig farmakokinetik i det terapeutiske interval.

Særlige populationer

Ældre patienter

De farmakokinetiske egenskaber af acridiniumbromid hos patienter med moderat til svær KOL lader til at være sammenlignelige hos patienter i alderen 40–59 år og hos patienter ≥ 70 år. Ingen dosisjustering er derfor nødvendig for ældre patienter med KOL.

Patienter med nedsat leverfunktion

Ingen studier er blevet udført med patienter med nedsat leverfunktion. Da acridiniumbromid hovedsagligt metaboliseres ved kemisk og enzymatisk spaltning i plasma, er det usandsynligt, at nedsat leverfunktion ændrer den systemiske eksponering. Ingen dosisjustering er nødvendig hos KOL-patienter med nedsat leverfunktion..

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen betydelige farmakokinetiske forskelle blev set mellem forsøgspersoner med normal nyrefunktion og forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig og ingen yderligere monitorering er påkrævet for KOL-patienter med nedsat nyrefunktion.

Race

Det er observeret, at den systemiske eksponering af acridiniumbromid efter gentagne inhalationer er ens hos japanske og kaukasiske patienter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Da acridiniumbromid virker lokalt i lungerne og hurtigt nedbrydes i plasma, er der ikke noget direkte forhold mellem farmakokinetik og farmakodynamik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogen potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger på kardiovaskulære parametre (øgede hjertefrekvenser hos hunde), reproduktionstoksicitet (føtotoksiske virkninger) og fertilitet (lille nedgang i drægtighedsprocent, antal af corpus luteum samt abort før og efter implantation) ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Den lave toksicitet set i ikke-kliniske forsøg skyldes delvist den hurtige metabolisme af acridiniumbromid i plasma og manglen på betydelig farmakologisk aktivitet af hovedmetabolitterne. Sikkerhedsmargenerne for human systemisk eksponering i disse forsøg ved 400 µg to gange dagligt over "no observed adverse effect"-niveauerne strakte sig fra 7 til 73 gange.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Skal anvendes inden for 90 dage efter posen åbnes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Lad inhalatoren forblive i posen, indtil administrationsperioden begynder.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Inhalatoranordningen er en anordning med flere komponenter, der er fremstillet af polycarbonat, acrylonitril-butadien-styren, polyoxymethylen, polyesterbutylenterephthalat, polypropylen, polystyren og rustfrit stål. Den er hvid med en indbygget dosisindikator og en grøn doseringsknap. Mundstykket er dækket med en aftagelig grøn beskyttelseshætte. Inhalatoren leveres i en pose af plastlaminat anbragt i en papkarton.

Kartonen indeholder 1 inhalator med 30 doser.

Kartonen indeholder 1 inhalator med 60 doser.

Kartonen indeholder 3 inhalatorer hver med 60 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

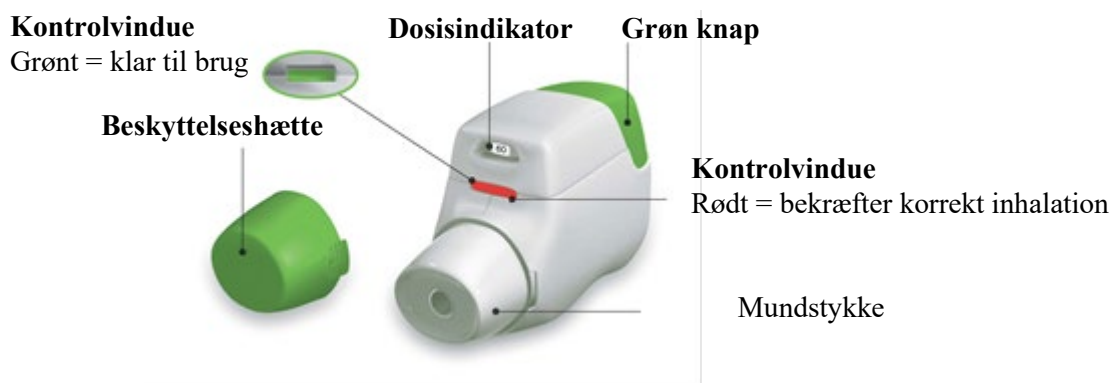
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Brugsanvisning

Før opstart

Læs denne brugsanvisning, før du begynder at bruge lægemidlet.

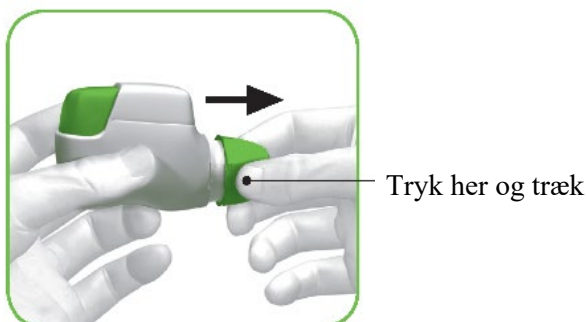
Lær delene i din Genuair inhalator at kende.



Figur A

Før brug:

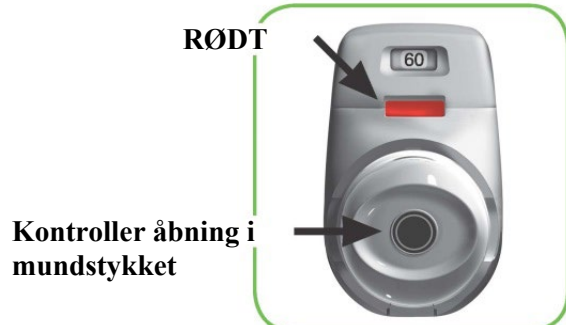
- a) Før første anvendelse skal du rive den forseglede pose åben og tage inhalatoren ud. Smid posen ud.
- b) Tryk ikke på den grønne knap, før du er klar til at tage en dosis.
- c) Træk hættens af ved at trykke let på de markerede pile på hver side (Figur B).



Figur B

PUNKT 1: Forbered din dosis

- 1.1 Se ind i åbningen på mundstykket for at sikre dig, at den ikke er blokeret (Figur C).
- 1.2 Se på kontrolvinduet (skal være rødt, Figur C).



Figur C

- 1.3 Hold inhalatoren vandret med mundstykket mod dig og den grønne knap opad (Figur D).



Figur D

- 1.4 Tryk den grønne knap helt i bund for at klargøre din dosis (Figur E).

Når du trykker knappen helt ned, skifter kontrolvinduet fra rødt til grønt.

Du skal sikre dig, at den grønne knap er opad. **Hold inhalatoren lige.**

1.5 Slip den grønne knap (Figur F).

Du skal sikre dig, at du slipper knappen, så din inhalator fungerer korrekt.



Figur E



Figur F

Stop og kontroller:

1.6 Du skal sikre dig, at kontrolvinduet nu er grønt (Figur G).

Lægemidlet er nu klar til at blive inhaleret.

Gå til 'PUNKT 2: Inhalér lægemidlet'.



Figur G

Hvad skal du gøre, hvis kontrolvinduet stadigvæk er rødt efter at have trykket på knappen (Figur H)



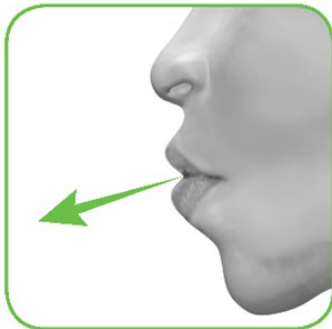
Figur H

Dosis er ikke forberedt. Gå tilbage til 'PUNKT 1 Forbered din dosis' og gentag punkt 1.1 – 1.6.

PUNKT 2: Inhalér lægemidlet

Læs punkt 2.1 – 2.7 igennem før brug. Hold inhalatoren lige.

2.1 Hold inhalatoren væk fra munden og **pust helt ud**. Ånd aldrig ud gennem inhalatoren (Figur I).



Figur I

2.2 Hold dit hoved oprejst, sæt mundstykket mellem dine læber og luk læberne tæt omkring det (Figur J).

Hold ikke den grønne knap nede mens du inhalerer.



Figur J

2.3 Tag en **kraftig, dyb indånding** gennem munden. Bliv ved med at indånde så længe som muligt.

Et 'klik' lader dig vide, at du inhalerer korrekt. Bliv ved med at indånde så længe som muligt, efter du har hørt 'klikket'. Nogle patienter hører måske ikke 'klikket'. Brug kontrolvinduet for at sikre dig, at du har inhaleret korrekt.

2.4 Tag inhalatoren ud af munden.

2.5 Hold vejret så længe som muligt.

2.6 Ånd langsomt ud og væk fra inhalatoren.

Nogle patienter kan opleve en grynet fornemmelse i munden, eller en svag sød eller bitter smag. Tag ikke en ekstra dosis, selv ikke hvis du ikke smager eller føler noget efter inhalationen.

Stop og kontroller:

2.7 Du skal sikre dig, at kontrolvinduet nu er rødt (Figur K). Dette betyder, at du har inhaleret lægemidlet korrekt.



Figur K

Hvad skal du gøre, hvis kontrolvinduet stadigvæk er grønt efter inhalation (Figur L).



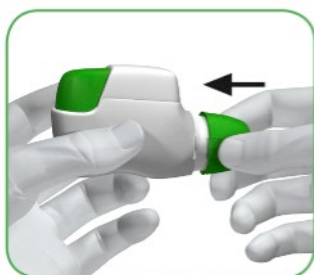
Figur L

Det betyder, at du ikke har inhaleret lægemidlet korrekt. **Gå tilbage til 'PUNKT 2 Inhalér lægemidlet' og gentag punkt 2.1 – 2.7.**

Hvis kontrolvinduet stadigvæk ikke er skiftet til rødt, har du måske glemt at slippe den grønne knap før inhalation, eller du har måske ikke inhaleret kraftigt nok. Hvis dette sker, så prøv igen. Du skal sikre dig, at du har sluppet den grønne knap, og at du har åndet helt ud. Tag derefter en kraftig, dyb indånding gennem mundstykket.

Kontakt din læge, hvis kontrolvinduet stadigvæk er grønt efter gentagne forsøg.

Sæt beskyttelseshætten tilbage på mundstykket efter hver brug (Figur M), for at forhindre forurening af inhalatoren med støv eller andre ting. Du bør kassere din inhalator, hvis du mister beskyttelseshætten.



Figur M

Yderligere information

Hvad skal du gøre, hvis du ved en fejl kommer til at forberede en dosis?

Opbevar din inhalator med beskyttelseshætten på, indtil det er tid til, at du skal inhalerelægemidlet, tag så beskyttelseshætten af og begynd ved punkt 1.6.

Hvordan fungerer dosisindikatoren?

- Dosisindikatoren viser det totale antal doser, der er tilbage i inhalatoren (Figur N).
- Ved første anvendelse, indeholder hver inhalator mindst 60 doser eller 30 doser, afhængig af pakningsstørrelse.
- Hver gang du klargør en dosis ved at trykke på den grønne knap, flytter dosisindikatoren sig et lille stykke mod det næste tal (50, 40, 30, 20, 10 eller 0).

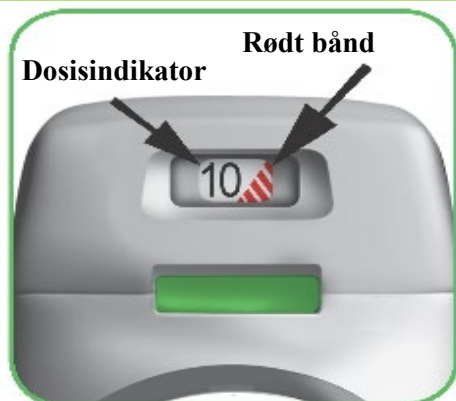
Hvornår bør du anskaffe en ny inhalator?

Du bør anskaffe en ny inhalator:

- hvis din inhalator ser ud at være beskadiget, eller hvis du har mistet beskyttelseshætten, eller

- når det røde bånd vises i dosisindikatoren. Dette betyder, at du nærmer dig den sidste dosis (Figur N), eller
- hvis din inhalator er tom (Figur O).

Dosisindikator flytter langsomt fra 60 til 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figur N

Hvordan ved du, at din inhalator er tom?

Når den grønne knap ikke returnerer helt til udgangspositionen og er låst i en midterposition, har du nået den sidste dosis (Figur O). Selvom den grønne knap er låst, kan du stadigvæk inhalere den sidste dosis. Herefter kan inhalatoren ikke anvendes mere, og du skal begynde at bruge en ny inhalator.



Figur O

Hvordan skal du rengøre din inhalator?

Brug **ALDRIG** vand til at rengøre inhalatoren, da det kan ødelægge lægemidlet.

Hvis du ønsker at rengøre din inhalator, skal du bare tørre ydersiden af mundstykket af med et tørt stykke køkkenrulle eller papirlommetørklæde.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/781/001

EU/1/12/781/002

EU/1/12/781/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juli 2012

Dato for seneste fornyelse: 20. april 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
08740 Sant Andreu de la Barca
Barcelona
Spanien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bretaris Genuair 322 mikrogram inhalationspulver
aclidinium (aclidiniumbromid)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 375 mikrogram aclidiniumbromid svarende til 322 mikrogram
aclidinium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Lactose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 inhalator indeholder 30 doser
1 inhalator indeholder 60 doser
3 inhalatorer, der hver indeholder 60 doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Inhalationsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes inden for 90 dage efter åbning af posen

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Lad Genuair-inhalatoren forblive i posen, indtil administrationsperioden begynder.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Holland

Covis (Covis logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/781/001 30 enhedsdoser
EU/1/12/781/002 60 enhedsdoser
EU/1/12/781/003 3 inhalatorer hver med 60 doser

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

bretaris genuair

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Inhalatoretiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bretaris Genuair 322 µg inhalationspulver
aclidinium (aclidiniumbromid)
Inhalationsbrug

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes inden for 90 dage efter posen åbnes.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 doser
60 doser

6. ANDET

Covis (Covis logo)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Bretaris Genuair 322 mikrogram inhalationspulver Acclidinium (aclidiniumbromid)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bretaris Genuair
3. Sådan skal du bruge Bretaris Genuair
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Det aktive indholdsstof i Bretaris Genuair er aclidiniumbromid, som tilhører en række lægemidler betegnet bronkodilatorer. Bronkodilatorer afspænder luftvejene og holder bronchiolerne åbne. Bretaris Genuair er en tørpulverinhalator, som bruger dit åndedræt til at levere lægemidlet direkte til lungerne. Det gør det lettere for patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) at trække vejret.

Anvendelse

Bretaris Genuair anvendes til at hjælpe med at åbne luftvejene og aflaste symptomer på KOL, en alvorlig, langsigtet lungesygdom karakteriseret ved vejrtrækningsbesvær. Regelmæssig brug af Bretaris Genuair kan hjælpe dig, når du oplever vedvarende åndenød relateret til din sygdom, ved at minimere sygdommens påvirkning af din hverdag og reducere antallet af opblusninger (forværring af dine KOL-symptomer i flere dage).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bretaris Genuair

Brug ikke Bretaris Genuair

- hvis du er allergisk over for aclidiniumbromid eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Bretaris Genuair:

- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du har regnbuesyn, dvs. ser en regnbuefarvet ring omkring lys eller farvede billeder (glaukom).
- hvis du har en forstørret prostata, problemer med vandladning eller blokering i blæren.

Bretaris Genuair anvendes som vedligeholdelsesbehandling og skal ikke anvendes til at behandle et pludseligt anfald af kortåndethed eller hvæsende vejrtrækning. Hvis dine KOL-symptomer (åndenød,

hvæsen, hoste) ikke bliver bedre, eller hvis de bliver værre, skal du snarest muligt spørge din læge til råds.

Tør mund, som er blevet set med lægemidler såsom Bretaris Genuair, kan efter langvarig brug af lægemidlet være forbundet med huller i tænderne. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på tandhygiejnen.

Hold straks op med at tage Bretaris Genuair og søg lægehjælp:

- hvis du oplever trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller kortåndethed umiddelbart efter brug af lægemidlet. Dette kan være tegn på en tilstand betegnet bronkospasme.

Børn og unge

Bretaris Genuair er ikke beregnet til brug hos børn eller unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Bretaris Genuair

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Fortæl lægen, hvis du har taget eller aktuelt tager andre lignende lægemidler for vejrtrækningsproblemer, såsom lægemidler, der indeholder tiotropium, ipratropium. Spørg din læge eller på apoteket, hvis du ikke er sikker. Brug af Bretaris Genuair med disse lægemidler anbefales ikke.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage Bretaris Genuair, hvis du er gravid eller ammer, medmindre din læge fortæller dig, at du skal gøre det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Bretaris Genuair kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Lægemidlet kan forårsage hovedpine, svimmelhed eller sløret syn. Hvis du er påvirket af nogen af disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøjer eller betjene maskiner, før hovedpinen eller fornemmelsen af svimmelhed er gået væk, og dit syn er blevet normalt igen.

Bretaris Genuair indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du bruge Bretaris Genuair

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én inhalation to gange dagligt, morgen og aften.

Virksomheden af Bretaris Genuair varer i 12 timer. Du skal derfor forsøge at bruge Bretaris Genuair-inhalatoren på samme tid hver morgen og aften. Det garanterer, at der altid er tilstrækkeligt lægemiddel i din krop til at hjælpe dig med at trække vejret lettere hele dagen og natten. Det vil også hjælpe dig med at huske at bruge den.

Den anbefalede dosis kan anvendes til ældre patienter og til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosen.

KOL er en langvarig sygdom. Det anbefales derfor, at Bretaris Genuair anvendes hver dag, to gange om dagen og ikke kun, når du oplever vejrtrækningsproblemer eller andre symptomer på KOL.

Anvendelsesmåde

Lægemidlet er til inhalation.

Se Brugsanvisning for vejledning i brug af Genuair-inhalatoren. Er du i tvivl om, hvordan du skal bruge Bretaris Genuair, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du kan bruge Bretaris Genuair på ethvert tidspunkt før eller efter indtagelse af mad eller drikke.

Hvis du har brugt for meget Bretaris Genuair

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du mener, at du har brugt mere Bretaris Genuair, end du burde.

Hvis du har glemt at bruge Bretaris Genuair

Hvis du glemmer en dosis af Bretaris Genuair, skal du inhalere dosen, så snart du husker det. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du dog springe den manglende dosis over.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Bretaris Genuair

Lægemidlet er beregnet til langvarig brug. Tal med din læge inden, hvis du ønsker at stoppe behandlingen, da dine symptomer kan blive værre.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer). Hold op med at tage lægemidlet og kontakt straks din læge, hvis du udvikler hævelse i ansigt, hals, læber eller tunge (med eller uden vejrtræknings- eller synkebesvær), svimmelhed eller besvimelse, hurtigere hjerterytme, eller hvis du får hævede, meget kløende knopper på huden (nældefeber), da det kan være symptomer på en allergisk reaktion.

Følgende bivirkninger kan forekomme under brug af Bretaris Genuair:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker

- Hovedpine
- Bihulebetændelse (sinusitis)
- Forkølelse
- Hoste
- Diaré
- Kvalme

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 mennesker

- Svimmelhed
- Tør mund
- Betændelse i munden (stomatitis)
- Hæshed (dysfoni)
- Hurtig puls (hurtige hjerteslag – takykardi)
- Følelse af hjertebanken (palpitationer)
- Unormalt eller uregelmæssigt hjerteslag (hjerterytmeforstyrrelser)
- Vandladningsbesvær (urinretention)
- Sløret syn
- Udslæt
- Kløe på huden

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på inhalatorens etiket og karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Lad inhalatoren forblive i posen, indtil administrationsperioden begynder.

Skal anvendes inden for 90 dage, efter posen åbnes.

Brug ikke Bretaris Genuair, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller der er synlige tegn på manipulering.

Når du har taget den sidste dosis, skal inhalatoren bortskaffes. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bretaris Genuair indeholder:

- Aktivt stof: acclidiniumbromid. Hver leveret dosis indeholder 375 mikrogram acclidiniumbromid svarende til 322 mikrogram acclidinium.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2 "Bretaris Genuair indeholder lactose").

Udseende og pakningsstørrelser

Bretaris Genuair er et hvidt eller næsten hvidt pulver.

Genuair-inhalatoren er hvid med en indbygget dosisindikator og en grøn doseringsknap. Mundstykket er dækket med en aftagelig grøn beskyttelseshætte. Den leveres i en plastikpose.

Leverede pakningsstørrelser:

Karton, der indeholder 1 inhalator med 30 doser.

Karton, der indeholder 1 inhalator med 60 doser.

Karton, der indeholder 3 inhalatorer hver med 60 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Holland

Fremstiller

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Covis Pharma Europe B.V.
Tél/Tel: 80013067

Lietuva

UAB "BERLIN CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

"Берлин-Хеми/А. Менарини България" ЕООД
тел.: +359 2 454 09 50

Luxembourg/Luxemburg

Covis Pharma Europe B.V.
Tél/Tel: 80024119

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: +49 (0) 3031196978

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5165551

Suomi/Finland

Covis Pharma Europe B.V.
Puh/Tel: 0800413687

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Brugsanvisning

Dette afsnit indeholder information om, hvordan du skal anvende din Genuair inhalator. Det er vigtigt, at du læser denne information, da Genuair måske fungerer anderledes end inhalatorer, som du har brugt tidligere. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken om hjælp, hvis du har nogle spørgsmål om, hvordan du skal bruge din inhalator.

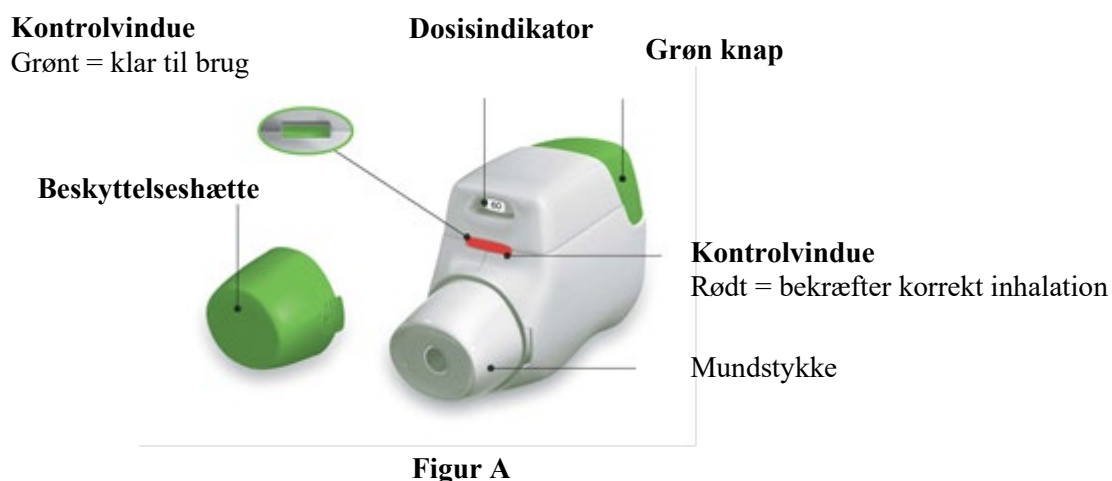
Brugsanvisningen er inddelt i følgende afsnit:

- Før opstart
- Punkt 1: Forbered din dosis
- Punkt 2: Inhalér lægemidlet
- Yderligere information

Før opstart

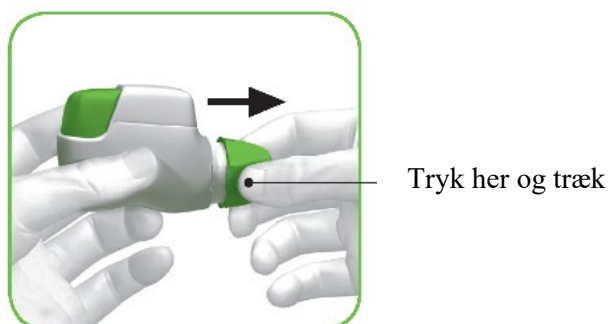
Læs denne brugsanvisning, før du begynder at bruge lægemidlet.

Lær delene i din Genuair inhalator at kende.



Før brug:

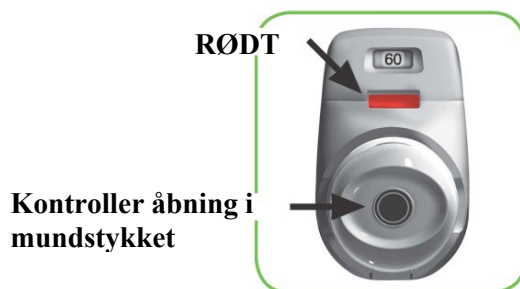
- Før første anvendelse skal du rive den forseglede pose åben og tage inhalatoren ud. Smid posen ud.
- Tryk ikke på den grønne knap, før du er klar til at tage en dosis.
- Træk hættten af ved at trykke let på de markerede pile på hver side (Figur B)



PUNKT 1: Forbered din dosis

1.1 Se ind i åbningen på mundstykket for at sikre dig, at det ikke er blokeret (Figur C).

1.2 Se på kontrolvinduet (skal være rødt, Figur C).



Figur C

1.3 Hold inhalatoren vandret med mundstykket mod dig og den grønne knap opad (Figur D).



Figur D

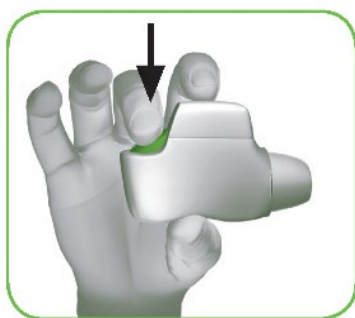
1.4 Tryk den grønne knap helt i bund for at klargøre din dosis (Figur E).

Når du trykker knappen helt ned, skifter kontrolvinduet fra rødt til grønt.

Du skal sikre dig, at den grønne knap er opad. **Hold inhalatoren lige.**

1.5 Slip den grønne knap (Figur F).

Du skal sikre dig, at du slipper knappen, så din inhalator fungerer korrekt.



Figur E



Figur F

Stop og kontroller:

1.6 Du skal sikre dig, at kontrolvinduet nu er grønt (Figur G).

Lægemidlet er nu klar til at blive inhaleret.

Gå til 'PUNKT 2: Inhalér lægemidlet'.



Figur G

Hvad skal du gøre, hvis kontrolvinduet stadigvæk er rødt efter at have trykket på knappen (Figur H).



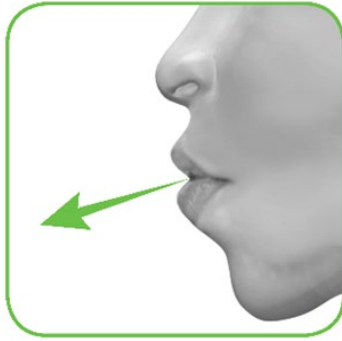
Figur H

Dosis er ikke forberedt. Gå tilbage til 'PUNKT 1 Forbered din dosis' og gentag punkt 1.1 – 1.6.

PUNKT 2: Inhalér lægemidlet

Læs punkt 2.1 – 2.7 igennem før brug. Hold inhalatoren lige.

2.1 Hold inhalatoren væk fra munden og **pust helt ud**. Ånd aldrig ud gennem inhalatoren (Figur I).



Figur I

2.2 Hold dit hoved oprejst, sæt mundstykket mellem dine læber og luk læberne tæt omkring det (Figur J).

Hold ikke den grønne knap nede mens du inhalerer.



Figur J

2.3 Tag en **kraftig, dyb indånding** gennem munden. Bliv ved med at indånde så længe som muligt.

Et 'klik' lader dig vide, at du inhalerer korrekt. Bliv ved med at indånde så længe som muligt, efter du har hørt 'klikket'. Nogle patienter hører måske ikke 'klikket'. Brug kontrolvinduet for at sikre dig, at du har inhaleret korrekt.

2.4 Tag inhalatoren ud af munden.

2.5 Hold vejret så længe som muligt.

2.6 Ånd langsomt ud og væk fra inhalatoren.

Nogle patienter kan opleve en grynet fornemmelse i munden, eller en svag sød eller bitter smag. Tag ikke en ekstra dosis, selv ikke hvis du ikke smager eller føler noget efter inhalationen.

Stop og kontroller:

2.7 Du skal sikre dig, at kontrolvinduet nu er rødt (Figur K). Dette betyder, at du har inhaleret lægemidlet korrekt.



Figur K

Hvad skal du gøre, hvis kontrolvinduet stadigvæk er grønt efter inhalation (Figur L).



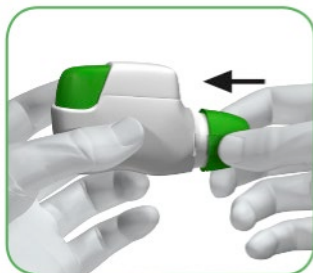
Figur L

Det betyder, at du ikke har inhaleret lægemidlet korrekt. **Gå tilbage til 'PUNKT 2 Inhalér lægemidlet' og gentag punkt 2.1 – 2.7.**

Hvis kontrolvinduet stadigvæk ikke er skiftet til rødt, har du måske glemt at slippe den grønne knap før inhalation, eller du har måske ikke inhaleret kraftigt nok. Hvis dette sker, så prøv igen. Du skal sikre dig, at du har sluppet den grønne knap, og at du har åndet helt ud. Tag derefter en kraftig, dyb indånding gennem mundstykket.

Kontakt din læge, hvis kontrolvinduet stadigvæk er grønt efter gentagne forsøg.

Sæt beskyttelseshætten tilbage på mundstykket efter hver brug (Figur M), for at forhindre forurening af inhalatoren med støv eller andre ting. Du bør kassere din inhalator, hvis du mister beskyttelseshætten.



Figur M

Yderligere information

Hvad skal du gøre, hvis du ved en fejl kommer til at forberede en dosis?

Opbevar din inhalator med beskyttelseshætten på, indtil det er tid til, at du skal inhalere lægemidlet, tag så beskyttelseshætten af og begynd ved punkt 1.6.

Hvordan fungerer dosisindikatoren?

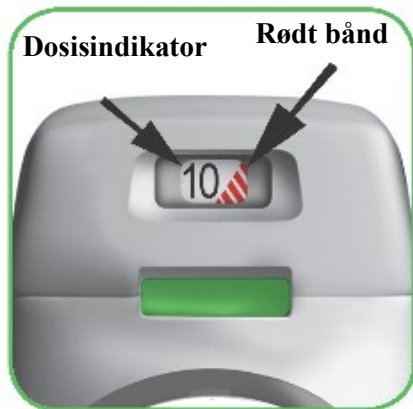
- Dosisindikatoren viser det totale antal af doser der er tilbage i inhalatoren (Figur N).
- Ved første anvendelse, indeholder hver inhalator mindst 60 doser eller 30 doser, afhængig af pakningsstørrelse.
- Hver gang du klargør en dosis ved at trykke på den grønne knap, flytter dosisindikatoren sig et lille stykke mod det næste tal (50, 40, 30, 20, 10 eller 0).

Hvornår bør du anskaffe en ny inhalator?

Du bør anskaffe en ny inhalator:

- hvis din inhalator ser ud at være beskadiget, eller hvis du har mistet beskyttelseshætten, eller
- når det røde bånd vises i dosisindikatoren. Dette betyder, at du nærmer dig den sidste dosis (Figur N), eller
- hvis din inhalator er tom (Figur O).

Dosisindikator flytter langsomt fra 60 til 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figur N

Hvordan ved du, at din inhalator er tom?

Når den grønne knap ikke returnerer helt til udgangspositionen og er låst i en midterposition, har du nået den sidste dosis (Figur O). Selvom den grønne knap er låst, kan du stadigvæk inhalere den sidste dosis. Herefter kan inhalatoren ikke anvendes mere, og du skal begynde at bruge en ny inhalator.



Figur O

Hvordan skal du rengøre din inhalator?

Brug **ALDRIG** vand til at rengøre inhalatoren, da det kan ødelægge lægemidlet.

Hvis du ønsker at rengøre din inhalator, skal du bare tørre ydersiden af mundstykket af med et tørt stykke køkkenrulle eller papirlømmetørklæde.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den endelige studierapport for det ikke-interventionelle pålagte PASS-studie for ovennævnte lægemiddel/lægemidler er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Studieresultaterne viser, at aclidinium øger risikoen for hjertearytmi og atrieflimmer sammenlignet med LABA'er og andre LAMA'er. Derudover viser resultaterne også, at aclidinium/formoterol FDC øger risikoen for hjertearytmi og atrieflimmer sammenlignet med LABA'er og andre LAMA/LABA-kombinationer. I lyset af de tilgængelige data vedrørende den endelige PASS-studierapport vurderer PRAC derfor, at produktinformationen skal ændres.

CHMP er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for studieresultaterne med ovennævnte lægemiddel/lægemidler er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for dette lægemiddel/disse lægemidler forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP er af den opfattelse, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for ovennævnte lægemidler ændres.