

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duaklir Genuair 340 mikrogram/12 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver afgivet dosis (dosen, der kommer ud af mundstykket) indeholder 396 mikrogram acclidiniumbromid (svarende til 340 mikrogram acclidinium) og 11,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Det svarer til en afmålt dosis på 400 mikrogram acclidiniumbromid (svarende til 343 mikrogram acclidinium) og en afmålt dosis på 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpesoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver afgivet dosis indeholder cirka 11 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 orange doseringsknap.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Duaklir Genuair er indiceret som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til lindring af symptomer hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er én inhalation to gange dagligt.

Hvis en dosis springes over, skal den tages så snart som muligt, og den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

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 Duaklir Genuair til børn og unge (under 18 år) til indikationen KOL.

Administration

Til inhalation.

Patienterne 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.

Før første brug skal den forseglede pose rives op, og inhalatoren tages ud. Posen og tørremidlet skal smides væk.

Se pkt. 6.6 for brugsanvisning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Duaklir Genuair må ikke bruges ved astma. Der er ikke foretaget kliniske studier med Duaklir Genuair ved astma.

Paradoksalt bronkospasme

I kliniske studier blev der ikke observeret paradoksalt bronkospasme med Duaklir Genuair ved den anbefalede dosis. Der er imidlertid observeret paradoksalt bronkospasme i forbindelse med andre inhalationsbehandlinger. Hvis dette sker, skal behandlingen stoppes og anden behandling overvejes.

Ikke til akut brug

Duaklir Genuair er ikke indiceret til behandling af akutte episoder med bronkospasme.

Kardiovaskulære bivirkninger

β_2 -adrenerge agonister kan medføre stigninger i puls og blodtryk, ændringer i elektrokardiogram (EKG), såsom udfladning af T-tak, ST-segmentdepression og forlængelse af QTc-intervallet hos nogle patienter. Hvis sådanne bivirkninger opstår, kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen. Langtidsvirkende β_2 -adrenerge agonister anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere eller kendt forlængelse af QTc-intervallet, eller som er behandlet med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet (se pkt. 4.5).

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

Systemiske bivirkninger

Duaklir Genuair bør anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorlige hjerte-karsygdomme, krampesygdomme, thyrotoksikose og fæokromocytom.

De metaboliske bivirkninger hyperglykæmi og hypokaliæmi kan observeres ved høje doser af β_2 -adrenerge agonister. I kliniske fase III-studier var hyppigheden af markante stigninger i blodsukker i forbindelse med Duaklir Genuair lav (0,1 %) og svarede til placebo. Hypokaliæmi er normalt

forbigående og kræver ikke supplerende behandling. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potentielt forværres af hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5). Hypokaliæmi øger tilbøjeligheden til hjertearytmier.

På grund af sin antikolinerge aktivitet bør Duaklir Genuair anvendes med forsigtighed hos patienter med symptomatisk prostatahyperplasi, urinretention eller snærvinklet glaukom (selvom det er meget usandsynligt, at produktet får direkte kontakt med øjnene). Tør mund, som er blevet observeret med antikolinerg behandling, kan på længere sigt være forbundet med karies.

Lactoseindhold

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

KOL-lægemidler

Samtidig administration af Duaklir Genuair og andre antikolinerge og/eller langtidsvirkende lægemidler, der indeholder β_2 -adrenerg agonist, er ikke blevet undersøgt og anbefales ikke.

Selvom der ikke er blevet udført nogen formelle *in vivo*-interaktionsstudier med Duaklir Genuair, er det blevet anvendt samtidig med andre KOL-lægemidler, herunder korttidsvirkende β_2 -adrenerge bronkodilatorer, methylxanthiner og orale og inhalerede steroider uden klinisk tegn på lægemiddelinteraktioner.

Hypokaliæmisk behandling

Samtidig behandling med methylxanthinderivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan forstærke den mulige hypokaliæmiske virkning af β_2 -adrenerge agonister, hvorfor der rådes til forsigtighed ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.4).

β -adrenerge blokkere

β -adrenerge blokkere kan svække eller modvirke virkningen af β_2 -adrenerge agonister. Hvis β -adrenerge blokkere (herunder øjendråber) er nødvendige, foretrækkes kardioselektive beta-adrenerge blokkere, selvom de også bør administreres med forsigtighed.

Andre farmakodynamiske interaktioner

Duaklir Genuair bør administreres med forsigtighed til patienter, der behandles med lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet, såsom monoaminoxidasehæmmere, tricykliske antidepressiva, antihistaminer eller makrolider, da virkningen af formoterol, som indgår i Duaklir Genuair, på det kardiovaskulære system kan forstærkes af disse lægemidler. Lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, er forbundet med øget risiko for ventrikulære arytmier.

Metaboliske interaktioner

In vitro-undersøgelser har vist, at acridinium eller dets metabolitter ved den terapeutiske dosis ikke forventes at forårsage interaktioner med P-glykoprotein (P-gp)-substrat-lægemidler eller lægemidler metaboliseret af cytochrom P450 (CYP450)-enzymet og esteraser. Formoterol hæmmer ikke CYP450-enzymet ved terapeutisk relevante koncentrationer (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Duaklir Genuair til gravide kvinder.

Dyrestudier har kun vist føtotoksicitet ved dosisniveauer, som er meget højere end den maksimale humane eksponering over for aclidinium, og bivirkninger i reproduktionsstudier med formoterol ved meget høje systemiske eksponeringsniveauer (se pkt. 5.3).

Duaklir Genuair bør kun anvendes under graviditet, når de forventede fordele opvejer de potentielle risici.

Amning

Det er ukendt, om aclidinium (og/eller dets metabolitter) eller formoterol udskilles i human mælk. Da studier på rotter har påvist udskillelse af små mængder aclidinium (og/eller metabolitter) og formoterol i modermælk, bør ammende kvinders anvendelse af Duaklir Genuair kun overvejes, hvis den forventede fordel for kvinden er større end en eventuel risiko for barnet.

Fertilitet

Dyrestudier hos rotter har kun vist små reduktioner i fertilitet ved meget højere dosisniveauer end den maksimale humane eksponering for aclidinium og formoterol (se pkt. 5.3). Det betragtes dog som usandsynligt, at Duaklir Genuair indgivet ved den anbefalede dosis vil påvirke fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Duaklir Genuair påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. En forekomst af sløret syn eller svimmelhed kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Præsentationen af sikkerhedsprofilen er baseret på erfaringerne med Duaklir Genuair og de enkelte komponenter.

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De sikkerhedsmæssige erfaringer med Duaklir Genuair omfatter eksponering i kliniske studier ved den anbefalede terapeutiske dosis i op til 12 måneder samt ved erfaring efter markedsføring.

Bivirkninger forbundet med Duaklir Genuair svarede til dem, der forekom for de enkelte komponenter. Da Duaklir Genuair indeholder aclidinium og formoterol, kan det forventes, at typen og sværhedsgraden af bivirkninger forbundet med hver af komponenterne også vil forekomme med Duaklir Genuair.

De hyppigst indberettede bivirkninger med Duaklir Genuair var forkølelsessymptomer (nasopharyngitis) (7,9 %) og hovedpine (6,8 %).

Bivirkningsoversigt i tabelform

Det kliniske udviklingsprogram for Duaklir Genuair blev udført hos patienter med moderat eller svær KOL. I alt 1222 patienter blev behandlet med Duaklir Genuair 340 mikrogram/12 mikrogram. De hyppigheder, der tildeles bivirkningerne, er baseret på rå incidensrater observeret med Duaklir Genuair 340 mikrogram/12 mikrogram i den poolede analyse af randomiserede, placebokontrollerede kliniske

fase III-studier af mindst seks måneders varighed eller på erfaring med enkeltstofferne eller på studieresultater efter markedsføringen.

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	Nasopharyngitis Urinvejsinfektion Sinuitis Tandbyld	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Sjælden
	Angioødem Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	Ikke almindelig
	Hyperglykæmi	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed Ængstelse	Almindelig
	Agitation	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed Tremor	Almindelig
	Dysgeusia	Ikke almindelig
Øjne	Uklart syn	Ikke almindelig
Hjerte	Hjertearytmi, herunder atrieflimmer og paroxysmal takykardi Takykardi Elektrokardiogram QTc-forlængelse Palpitationer Angina pectoris	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
	Dysfoni Halsirritation	Ikke almindelig
	Bronkospasme, inklusive paradoks	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Mundtørhed	Almindelig
	Stomatitis	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt Pruritus	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi Muskelspasmer	Almindelig
Nyrer og urinveje	Urinretention	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet kreatinfosfokinase-aktivitet	Almindelig

	Forhøjet blodtryk	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

Der er begrænset evidens for behandling af overdosis med Duaklir Genuair. Høje doser af Duaklir Genuair kan føre til overdrevne antikolinerge og/eller β_2 -adrenerge tegn og symptomer; de mest almindelige af disse omfatter sløret syn, tør mund, kvalme, muskelkramper, tremor, hovedpine, hjertebanken og hypertension.

Duaklir Genuair bør seponeres i tilfælde af overdosis. Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergica i kombination med anticholinergica, ATC-kode: R03AL05

Virkningsmekanisme

Duaklir Genuair indeholder to bronkodilatorer: Aclidinium er en langtidsvirkende muskarin antagonist (også kendt som en antikolinerg) og formoterol er en langtidsvirkende β_2 -adrenerg agonist. Kombinationen af disse stoffer med forskellige virkningsmekanismer giver anledning til en additiv effekt sammenlignet med den, der opnås med hver komponent for sig. Som følge af den differentierede tæthed af muskarinreceptorer og β_2 -adrenoceptorer i lungernes centrale og perifere luftveje skal muscarinantagonister være mere effektive til at afslappe centrale luftveje, og β_2 -adrenerge agonister skal være mere effektive til at afslappe perifere luftveje; afslapningen af både centrale og perifere luftveje med kombinationsbehandling kan bidrage til en positiv indvirkning på lungefunktionen. Yderligere oplysninger om disse to stoffer er angivet nedenfor.

Aclidinium er en kompetitiv, selektiv muskarin receptorantagonist med en længere opholdstid ved M_3 -receptorerne end M_2 -receptorerne. M_3 -receptorerne medierer sammentrækning af luftvejenes glatte muskulatur. Inhaleret aclidiniumbromid virker lokalt i lungerne og modvirker M_3 -receptorer i luftvejenes glatte muskulatur og medfører bronkodilatation. Aclidinium har også vist sig at give fordele til patienter med KOL i form af symptomreduktion, forbedring i sygdomsspecifik helbredstilstand, reduktion i eksacerbationsrater og forbedringer i motionstolerance. Da aclidiniumbromid nedbrydes hurtigt i plasma, er niveauet af systemiske antikolinerge uønskede virkninger lavt.

Formoterol er en potent selektiv β_2 -adrenoceptor agonist. Bronkodilatation induceres ved at forårsage direkte afslapning af luftvejenes glatte muskulatur som følge af stigningen i cyklisk AMP gennem aktivering af adenylatcyclase. Ud over at forbedre lungefunktionen er det påvist, at formoterol forbedrer symptomer og livskvalitet hos patienter med KOL.

Farmakodynamisk virkning

Kliniske studier viser, at Duaklir Genuair medfører klinisk relevante forbedringer i lungefunktion (målt ved forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund [FEV₁]) over 12 timer efter administration.

Duaklir Genuair viste hurtig virkning, inden for 5 minutter efter første inhalation i forhold til placebo ($p < 0,0001$). Duaklir Genuair viste virkning på samme måde som den hurtigt virkende β_2 -agonist formoterol 12 mikrogram. Maksimale bronkodilaterende virkninger (peak FEV₁) i forhold til baseline var tydelige fra første dag (304 ml) og blev opretholdt over den 6-måneders behandlingsperiode (326 ml).

Hjerteelektrofysiologi

Der sås ingen klinisk relevant effekt af Duaklir Genuair på EKG-parametre (herunder QT-interval) sammenlignet med aclidinium, formoterol og placebo i fase III-studier med 6 til 12 måneders varighed gennemført hos cirka 4.000 patienter med KOL. Der sås ingen klinisk signifikant effekt af Duaklir Genuair på hjerterytmen under 24-timers Holter-monitorering i et udsnit på 551 patienter, hvoraf 114 fik Duaklir Genuair to gange dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Fase III af det kliniske udviklingsprogram inkluderede cirka 4.000 patienter med en klinisk diagnose på KOL og bestod af to 6 måneders randomiserede, placebo- og aktivt kontrollerede studier (ACLIFORM-COPD og AUGMENT), en 6-måneders forlængelse af AUGMENT-studiet og et yderligere 12-måneders randomiseret kontrolleret studie. Under disse studier fik patienterne lov til at fortsætte deres stabile behandling med inhalerede kortikosteroider, lave doser af orale kortikosteroider, iltbehandling (hvis mindre end 15 timer/dag) eller methylxantiner og at bruge salbutamol som anfaldsmedicin.

Effekten blev vurderet ved målinger af lungefunktion, symptomatiske resultater, sygdomsspecifik helbredstilstand, brug af anfaldsmedicin og eksacerbationer. I langsigtede sikkerhedsstudier var Duaklir Genuair forbundet med vedvarende effekt, når det blev administreret over en et-årig behandlingsperiode uden tegn på takyfylaksi.

Effekt på lungefunktion

Duaklir Genuair 340/12 mikrogram to gange dagligt konsekvent gav klinisk relevante forbedringer af lungefunktionen (målt ved FEV₁, forceret vital kapacitet og inspiratorisk kapacitet) sammenlignet med placebo. I fase III-studier blev der set klinisk relevant bronkodilaterende effekt inden for 5 minutter efter den første dosis, og denne blev opretholdt i hele doseringsintervallet. Der var en vedvarende effekt over tid i de fase III-studier, som varede i henholdsvis 6 måneder og 1 år.

FEV₁ 1 time efter dosis og trough FEV₁ (sammenlignet med henholdsvis aclidinium 400 mikrogram og formoterol 12 mikrogram) blev defineret som co-primære endepunkter i begge 6-måneders pivotale fase III-studier for at påvise henholdsvis formoterols og aclidiniums bronkodilaterende bidrag i Duaklir Genuair.

I studiet ACLIFORM-COPD viste Duaklir Genuair forbedringer i FEV₁ 1 time efter dosis i forhold til placebo and aclidinium med henholdsvis 299 ml og 125 ml (begge $p < 0,0001$) og forbedrede trough FEV₁ i forhold til placebo og formoterol med henholdsvis 143 ml og 85 ml (begge $p < 0,0001$). I studiet AUGMENT udviste Duaklir Genuair forbedringer i FEV₁ 1 time efter dosis i forhold til placebo og aclidinium med henholdsvis 284 ml and 108 ml, (begge $p < 0,0001$) og forbedrede trough FEV₁ i forhold til placebo og formoterol med henholdsvis 130 ml ($p < 0,0001$) og 45 ml ($p = 0,01$).

Sygdomsspecifik helbredsstatus og symptomatiske fordele

Kortåndethed og andre symptomatiske udfald:

Duaklir Genuair førte til klinisk relevante forbedringer i kortåndethed (vurderet vha. Transition Dyspnoea Index [TDI]) med en forbedring i TDI fokalscore efter 6 måneder sammenlignet med placebo på 1,29 enheder i studiet ACLIFORM-COPD ($p < 0,0001$) og 1,44 enheder i studiet AUGMENT ($p < 0,0001$). Procentdelene af patienter med klinisk relevante forbedringer i TDI fokalscore (defineret som en stigning på mindst 1 enhed) var højere med Duaklir Genuair end med placebo i ACLIFORM-COPD (64,8 % sammenlignet med 45,5 %; $p < 0,001$) og AUGMENT (58,1 % sammenlignet med 36,6 %; $p < 0,0001$).

Den samlede analyse af disse to studier viste, at Duaklir Genuair er forbundet med statistisk signifikant større forbedringer af TDI-fokalscore sammenlignet med aclidinium (0,4 enheder, $p = 0,016$) eller formoterol (0,5 enheder, $p = 0,009$). En større procentdel af patienter, som fik Duaklir Genuair, responderede desuden med en klinisk relevant forbedring i TDI-fokalscore i forhold til enten aclidinium eller formoterol (61,9 % sammenlignet med henholdsvis 55,7 % og 57,0 %, henholdsvis $p = 0,056$ og $p = 0,100$).

Duaklir Genuair forbedrede daglige symptomer på KOL, såsom 'kortåndethed', 'symptomer i brystet', 'hoste og spyt' (vurderet ved E-RS-totalscore) samt generelle symptomer om natten, generelle symptomer tidligt om morgenen og symptomer, der begrænsede aktiviteter tidligt om morgenen i forhold til placebo, aclidinium og formoterol, men forbedringerne var ikke altid statistisk signifikante. Aclidinium/formoterol reducerede ikke statistisk signifikant det gennemsnitlige antal opvågninger i løbet af natten på grund af KOL sammenlignet med placebo eller formoterol.

Helbredsrelateret livskvalitet:

Duaklir Genuair udviste en klinisk relevant forbedring i sygdomsspecifik helbredsstatus (vurderet ud fra St. Georges Respiratory Questionnaire [SGRQ]) i AUGMENT-studiet med en forbedring af samlet SGRQ-score sammenlignet med placebo på -4,35 enheder ($p < 0,0001$). Procentdelen af patienter i AUGMENT som opnåede en klinisk relevant forbedring i forhold til baseline i SGRQ-totalscore (defineret som et fald på mindst 4 enheder) var højere med Duaklir Genuair end med placebo (henholdsvis 58,2 % sammenlignet med 38,7 %, $p < 0,001$). I studiet ACLIFORM-COPD observeredes der kun et lille fald i total SGRQ-score sammenlignet med placebo på grund af et uventet stort placebo-respons ($p = 0,598$) og den procentvise andel af patienter, der opnåede klinisk betydningsfulde forbedringer i forhold til baseline var 55,3 % med Duaklir Genuair og 53,2 % med placebo ($p = 0,669$).

I den samlede analyse af disse to studier udviste Duaklir Genuair større forbedringer i SGRQ-totalscore sammenlignet med formoterol (-1,7 enheder; $p = 0,018$) eller aclidinium (-0,79 enheder, $p = 0,273$). En større procentdel af patienter, som fik Duaklir Genuair, responderede desuden med en klinisk relevant forbedring i SGRQ-totalscore i forhold til aclidinium og formoterol (56,6 % sammenlignet med henholdsvis 53,9 % og 52,2 %, henholdsvis $p = 0,603$ og $p = 0,270$).

Reduktioner af KOL-eksacerbationer

Samlet effektanalyse af de to 6-måneders fase III-studier viste en statistisk signifikant reduktion på 29 % i antallet af moderate eller svære eksacerbationer (som krævede behandling med antibiotika eller kortikosteroider eller resulterede i hospitalsindlæggelser) ved Duaklir Genuair sammenlignet med placebo (hyppighed per patient per år: hhv. 0,29 vs. 0,42; $p = 0,036$).

Duaklir Genuair forsinkede desuden på statistisk signifikant vis tiden til første moderate eller svære eksacerbation sammenlignet med placebo (risikoforhold=0,70; $p = 0,027$).

Brug af anfaldsmedicin

Duaklir Genuair reducerede brugen af anfaldsmedicin over 6 måneder sammenlignet med placebo (med 0,9 pust per dag [$p<0,0001$]), aclidinium (0,4 pust/dag [$p<0,001$]) og formoterol (med 0,2 pust/dag [$p=0,062$]).

Lungevolumen, motionsudholdenhed og fysisk aktivitet

Duaklir Genuairs indvirkning på lungevolumen, motionsudholdenhed og fysisk aktivitet blev undersøgt i et 8 ugers parallelt, randomiseret, placebokontrolleret klinisk studie med KOL-patienter med hyperinflation (funktionel residualkapacitet [FRC] $>120\%$).

Efter 4 ugers behandling viste Duaklir Genuair en forbedring *versus* placebo i ændring fra *baseline* i FRC om morgenen inden dosering, det primære endepunkt, men forskellen var ikke statistisk signifikant ($-0,125$ l; 95 % CI= $(-0,259, 0,010)$; $p=0,069^*$). Duaklir Genuair viste forbedringer i sammenligning med placebo i lungevolumen 2-3 timer efter dosering (FRC= $-0,366$ l [95 % CI= $-0,515, -0,216$; $p<0,0001$]; residualvolumen [RV]= $-0,465$ l [95 % CI= $-0,648, -0,281$; $p<0,0001$] og inspiratorisk kapacitet [IC]= $0,293$ l [95 % CI= $0,208, 0,378$; $p<0,0001$]).

Duaklir Genuair viste også forbedringer i udholdenhed under motion i sammenligning med placebo efter 8 ugers behandling (55 sekunder [95 % CI= $5,6, 104,8$; $p=0,0292$]; *baseline*værdi: 456 sekunder).

Efter 4 ugers behandling forbedrede Duaklir Genuair antallet af skridt pr. dag i sammenligning med placebo (731 skridt pr. dag; 95 % CI= $279, 1181$; $p=0,0016$) og reducerede procentdelen af inaktive patienter (<6000 skridt pr. dag) [$40,8\%$ sammenlignet med $54,5\%$; $p<0,0001$]. Der blev observeret forbedringer i den PROaktive total score hos patienter, der blev behandlet med Duaklir Genuair, i sammenligning med placebo ($p=0,0002$).

Der blev tilføjet et adfærdsmæssigt interventionsprogram til begge behandlingsgrupper i yderligere 4 uger. Antallet af skridt pr. dag i Duaklir Genuair-behandlingsgruppen blev opretholdt, hvilket resulterede i en behandlingseffekt sammenlignet med placebo på 510 skridt pr. dag ($p=0,1588$) og en reduktion *versus* placebo i procentdelen af inaktive patienter (<6000 skridt pr. dag) ($41,5\%$ sammenlignet med $50,4\%$; $p=0,1134$).

*Da det primære endepunkt ikke opnåede statistisk signifikans, blev alle p-værdier testet for sekundære endepunkter på et nominelt signifikansniveau på 0,05, og der kan ikke drages nogen formel statistisk konklusion.

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Når aclidinium og formoterol blev administreret sammen via inhalation, var farmakokinetikken for hver komponent ikke væsentlig forskellig fra det, der blev observeret, når lægemidlerne blev administreret hver for sig.

Absorption

Efter inhalation af en enkelt dosis Duaklir Genuair 340/12 mikrogram blev aclidinium og formoterol hurtigt absorberet i plasma og nåede en maksimal plasmakonzentration inden for 5 minutter efter inhalation hos raske forsøgspersoner og inden for 24 minutter efter inhalation hos patienter med KOL. De maksimale plasmakonzentrationer ved steady state af aclidinium og formoterol observeret hos patienter med KOL behandlet med Duaklir Genuair to gange dagligt i 5 dage blev nået inden for 5 minutter efter inhalationen og var henholdsvis 128 pg/ml og 17 pg/ml.

Fordeling

Deponering i hele lungen af inhaleret acclidinium via Genuair-inhalatoren var i gennemsnit cirka 30 % af den afmålte dosis. Plasmaproteinbindingen af acclidinium bestemt *in vitro* svarer formentlig til proteinbindingen af metabolitterne pga. den hurtige hydrolyse af acclidinium i plasma. Plasmaproteinbinding var 87 % for karboxylsyremetabolitten og 15 % for alkoholmetabolitten. Det primære plasmaprotein, som binder acclidinium, er albumin.

Formoterols plasmaproteinbinding er 61 % til 64 % (34 % primært til albumin). Der er ingen mætning af bindingssteder i koncentrationsområdet opnået ved terapeutiske doser.

Biotransformation

Acclidinium hydrolyseres hurtigt og ekstensivt til dets farmakologiske inaktive alkohol- og karboxylsyrederivater. Plasmaniveauerne for syremetabolitten er cirka 100 gange større end for alkoholmetabolitten og det uomdannede aktive stof efter inhalation. Hydrolysen forekommer både kemisk (ikke-enzymatisk) og enzymatisk ved esteraser, hvor butyrylcholinesterase er den primære humane esterase involveret i hydrolysen. Den lave absolutte biotilgængelighed af inhaleret acclidinium (<5 %) skyldes, at acclidinium gennemgår omfattende systemisk og præsystemisk hydrolysering, uanset om det deponeres i lungerne eller sluges. Biotransformation via CYP450-enzymen spiller en mindre rolle i den samlede metaboliske clearance af acclidinium. *In vitro*-studier har vist, at acclidinium ved den terapeutiske dosis eller dets metabolitter ikke hæmmer eller inducerer cytokrom P450-enzymen (CYP450) og ikke hæmmer esteraser (carboxylesterase, acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase). *In vitro*-studier har vist, at acclidinium eller dets metabolitter ikke er substrater eller hæmmere af P-glykoprotein.

Formoterol elimineres primært ved metabolisering. Den vigtigste biotransformationsvej involverer direkte glukuronidering, idet O-demetylering efterfulgt af glukuronidkonjugering er en yderligere metaboliseringsvej. Cytokrom P450 isoenzymerne CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 og CYP2A6 indgår i O-demetyleringen af formoterol. Formoterol hæmmer ikke CYP450-enzymen ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den terminale eliminationshalveringstid observeret for acclidiniumbromid spændte mellem 11-33 timer og for formoterol mellem 12-18 timer efter inhalation af Duaklir Genuair 340/12 mikrogram, med plasmaprøver op til 24 timer efter administration.

De gennemsnitlige effektive halveringstider*, som blev observeret for både acclidinium og formoterol (baseret på akkumuleringsratio), er ca. 10 timer.

**Halveringstid i overensstemmelse med produktakkumulering baseret på et kendt doseringsregime.*

Efter intravenøs administration af 400 mikrogram radioaktivt mærket acclidinium til raske forsøgspersoner, blev cirka 1 % af dosen udskilt som uændret acclidiniumbromid 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 mikrogram og 400 mikrogram acclidinium hos raske forsøgspersoner eller patienter med KOL var udskillelsen af uomdannet acclidinium i urinen meget lav på cirka 0,1 % af den administrerede dosis, hvilket indikerer, at clearance i nyrerne spiller en mindre rolle i den samlede clearance af acclidinium fra plasma.

Størstedelen af en dosis formoterol transformeres ved metabolisering i leveren efterfulgt af udskillelse i nyrerne. Efter inhalation udskilles 6 % til 9 % af den leverede dosis formoterol uændret i urinen eller som direkte konjugater af formoterol.

Særlige populationer

Ældre patienter

Der er ikke blevet foretaget farmakokinetiske studier med aclidinium/formoterol hos ældre patienter. Da der ikke er behov for dosisjusteringer for hverken aclidinium- eller formoterolprodukter hos ældre patienter, er der intet grundlag for dosisjustering af aclidinium/formoterol hos ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der foreligger ingen data om den konkrete anvendelse af aclidinium/formoterol hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Da der ikke er behov for dosisjusteringer for hverken aclidinium- eller formoterolprodukter hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, er der intet grundlag for dosisjustering af aclidinium/formoterol.

Race

Den systemiske eksponering for aclidinium og formoterol, målt via AUC, er ens hos japanske og kaukasiske patienter efter gentagne inhalationer med Duaklir Genuair 340/12 mikrogram.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger af aclidinium på reproduktionstoksicitet (føtotoksiske virkninger) og fertilitet (lille nedgang i graviditetsprocent, 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.

Formoterol udviste nedsat fertilitet (implantationstab) hos rotter, såvel som nedsat for tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt med høj systemisk eksponering for formoterol. En lille stigning i forekomsten af uterine leiomyomer er blevet observeret i rotter og mus; en effekt, der anses for at være en klasse-effekt i gnavere efter langvarig udsættelse for høje doser β_2 -adrenoreceptoragonister.

Prækliniske studier til undersøgelse af effekten af aclidinium/formoterol på kardiovaskulære parametre viste øget hjertefrekvens og arytmi ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Disse effekter er kendte overdrevne farmakologiske reaktioner observeret i forbindelse med β_2 -agonister.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Skal anvendes inden for 60 dage efter posen åbnes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Lad Genuair-inhalatoren forblive beskyttet i den forseglede pose indtil administrationsperioden begynder.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Genuair-inhalatoren er en anordning med flere komponenter, der er fremstillet af plastik (polycarbonat, acrylonitril-butadien-styren, polyoxymethylen, polyesterbutylenterephthalat, polypropylen, polystyren) og rustfrit stål. Den er hvid med en indbygget dosisindikator og en orange doseringsknap. Mundstykket er dækket med en aftagelig orange beskyttelseshætte. Inhalatoren leveres forseglet i en beskyttende pose af aluminiumlaminat, som indeholder en lille pose med silicagel-tørremiddel, anbragt i en papkarton.

Karton, der indeholder 1 inhalator med 30 doser.

Karton, der indeholder 1 inhalator med 60 doser.

Karton, der indeholder 3 inhalatorer, som hver har 60 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

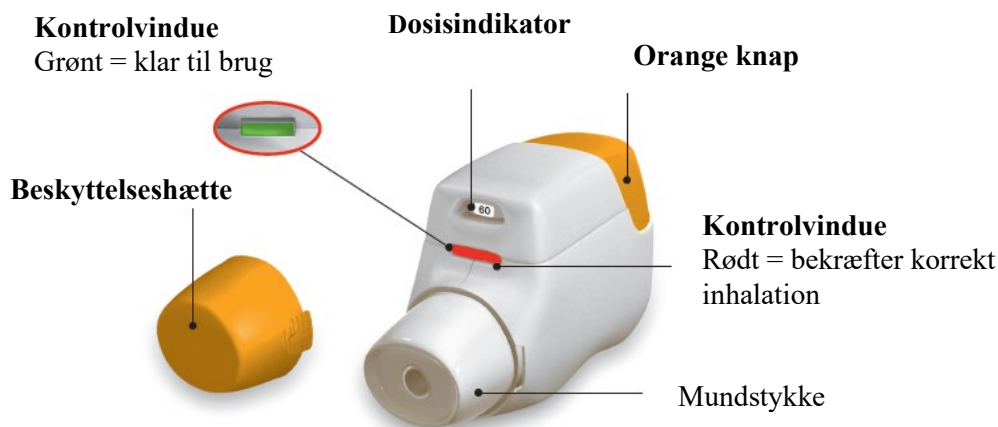
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Brugsanvisning

Før opstart:

Læs denne brugsanvisning, før du begynder at bruge lægemidlet.

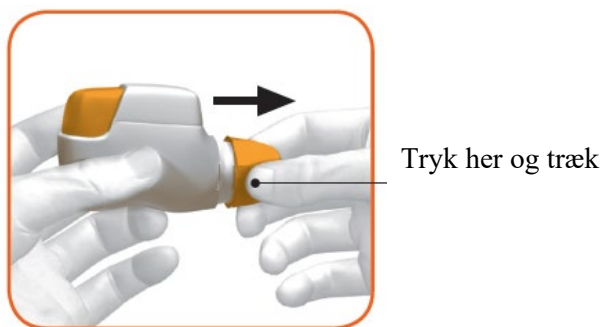
Lær delene i din Genuair inhalator at kende.



Figur A

Før brug:

- Før første anvendelse skal du rive den forseglede pose åben og tage inhalatoren ud. Smid posen og tørremidlet ud.
- Tryk ikke på den orange knap, før du er klar til at tage en dosis.
- 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 orange knap opad (Figur D).



Figur D

- 1.4 Tryk den orange 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 orange knap vender opad. **Hold inhalatoren lige.**

- 1.5 Slip den orange 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 orange 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 hører '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).



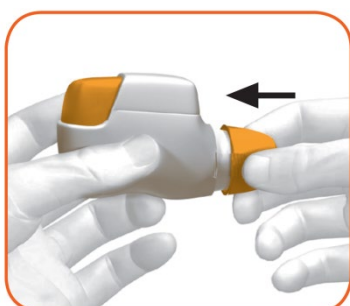
Figur L

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 skifter til rødt, har du måske glemt at slippe den orange 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 orange 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?

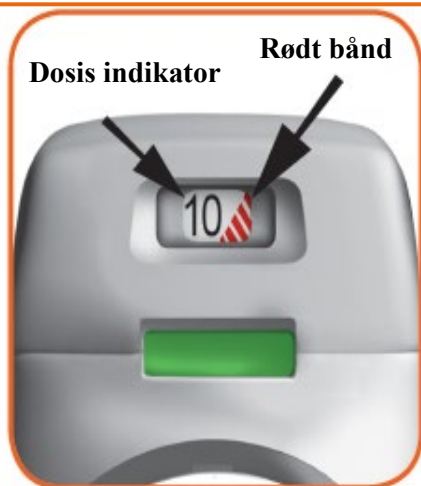
- Dosisindikatoren viser det totale antal af doser der er tilbage i inhalatoren (Figur N).
- Ved første anvendelse, indeholder hver inhalator mindst 60 doser eller 30 doser, afhængig af pakningsstørrelse.
- Hver gang du klargør en dosis ved at trykke på den orange knap, flytter dosisindikatoren sig et 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 orange knap ikke returnerer helt til udgangspositionen og er låst i en midterposition, har du nået den sidste dosis (Figur O). Selvom den orange 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/1/14/964/001
EU/1/14/964/002
EU/1/14/964/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2014

Dato for seneste fornyelse: 23. august 2019

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 ANDSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig 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 risk/benefit-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**

Duaklir Genuair 340 mikrogram/12 mikrogram inhalationspulver
aclidinium/formoterolfumaratdihydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 396 mikrogram aclidiniumbromid (svarende til 340 mikrogram
aclidinium) og 11,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver
1 inhalator med 30 doser
1 inhalator med 60 doser
3 inhalatorer, hver med 60 doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

**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 60 dage efter posen åbnes.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Lad Genuair-inhalatoren forblive beskyttet i den forseglede pose, 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/1/14/964/001 1 inhalator med 60 doser
EU/1/14/964/002 3 inhalatorer hver med 60 doser
EU/1/14/964/003 1 inhalator med 30 doser

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

duaklir 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 BLISTER ELLER STRIP

ALUMINIUMSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duaklir Genuair 340 mikrogram/12 mikrogram inhalationspulver
aclidinium/formoterolfumaratdihydrat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Covis (Covis logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

Skal anvendes inden for 60 dage efter posen åbnes.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lad Genuair-inhalatoren forblive beskyttet i den forseglede pose, indtil administrationsperioden begynder.

[arrow] Riv her

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

Duaklir Genuair 340 mikrog/12 mikrog inhalationspulver
aclidinium/formoterolfumaratdihydrat

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

Skal anvendes inden for 60 dage efter posen åbnes.
EXP

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

Duaklir Genuair 340 mikrogram/12 mikrogram inhalationspulver aclidinium/formoterolfumaratdihydrat

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 Duaklir Genuair
 3. Sådan skal du bruge Duaklir Genuair
 4. Bivirkninger
 5. Opbevaring
 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
- Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Dette lægemiddel indeholder to aktive stoffer, der hedder aclidinium og formoterolfumaratdihydrat. Begge tilhører en gruppe lægemidler betegnet bronkodilatorer. Bronkodilatorer virker afslappende på musklerne i dine luftveje, hvilket gør luftvejene i stand til at udvide sig mere og gør det lettere for dig at trække vejret. Genuair-inhalatoren leverer de aktive stoffer direkte ind i dine lunger, når du ånder ind.

Anvendelse

Duaklir Genuair anvendes til voksne patienter, som lider af åndedrætsbesvær pga. en lungesygdom, der hedder kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), hvor luftvejene og luftlommerne i lungerne beskadiges eller blokeres. Ved at åbne luftvejene hjælper lægemidlet med at lindre symptomer som f.eks. åndenød. Ved at tage Duaklir Genuair regelmæssigt nedsættes KOL's påvirkning af din dagligdag.

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

Brug ikke Duaklir Genuair:

- hvis du er allergisk over for aclidinium, formoterolfumaratdihydrat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Duaklir Genuair, hvis du har nogen af følgende lidelser/symptomer:

- Hvis du har astma. Dette lægemiddel må ikke anvendes til behandling af astma.
- Hvis du har hjerteproblemer.
- Hvis du har epilepsi.
- Hvis du har problemer med skjoldbruskkirtlen (thyreotoksikose).

- Hvis du har en svulst i en af dine binyrer (fæokromocytom).
- Hvis du har svært ved at lade vandet eller problemer på grund af en forstørret prostata.
- Hvis du har en øjensygdom, der hedder snævervinklet glaukom, som resulterer i højt tryk i øjet.

Stop med at tage Duaklir Genuair og søg lægehjælp omgående, hvis du oplever noget af følgende:

- Hvis du oplever pludselig trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller kortåndethed umiddelbart efter brug af lægemidlet. Se punkt 4.

Duaklir Genuair anvendes som (langsigtet) vedligeholdelsesbehandling af KOL. Du bør ikke bruge dette lægemiddel til behandling af et pludseligt anfald af kortåndethed eller hvæsen.

Hvis dine sædvanlige KOL-symptomer (kortåndethed, hvæsen, hoste) ikke forbedres eller bliver værre, mens du bruger Duaklir Genuair, skal du fortsætte med at bruge det, men kontakte din læge så hurtigt som muligt, fordi du kan have brug for et andet lægemiddel.

Hvis du ser ringe omkring lys eller farvede billeder, har smerter i øjnene eller ubehag eller har midlertidig sløring af synet, skal du søge læge for at få råd så hurtigt som muligt.

Der er observeret tør mund med lægemidler som Duaklir Genuair. På lang sigt kan tør mund være forbundet med huller i tænderne, så det er vigtigt at være opmærksom på mundhygiejnen.

Børn og unge

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

Brug af andre lægemidler sammen med Duaklir Genuair

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Hvis du bruger Duaklir Genuair sammen med visse andre lægemidler, kan virkningen af Duaklir Genuair eller de andre lægemidler ændres.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- Lægemidler til behandling af vejrtrækningsproblemer, som kan svare til Duaklir Genuair.
- Lægemidler, som sænker kaliummængden i dit blod. Disse omfatter:
 - kortikosteroider, som tages gennem munden (såsom prednisolon).
 - diuretika (såsom furosemid eller hydrochlorthiazid).
 - visse lægemidler, der anvendes til behandling af vejrtrækningslidelser (såsom theophyllin).
- Lægemidler som kaldes betablokkere, der kan anvendes til at behandle forhøjet blodtryk eller andre hjerteproblemer (såsom atenolol eller propranolol), eller til at behandle glaukom (såsom timolol).
- Lægemidler, der kan forårsage en type ændring i hjertets elektriske aktivitet, som kaldes forlænget QT-interval (observeres i et elektrokardiogram). Disse inkluderer lægemidler til behandling af:
 - depression (såsom monoaminoxidasehæmmere eller tricykliske antidepressiva),
 - bakterieinfektioner (såsom erythromycin, clarithromycin, telithromycin),
 - allergiske reaktioner (antihistaminer).

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 bruger dette lægemiddel. Du må ikke tage Duaklir Genuair, hvis du er gravid eller ammer, medmindre din læge fortæller dig, at du skal gøre det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Duaklir Genuair påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Lægemidlet kan forårsage sløret syn eller svimmelhed hos nogle patienter. Hvis du er påvirket af en af disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøjer eller betjene maskiner, før svimmelheden er gået væk, og dit syn er blevet normalt igen.

Duaklir Genuair indeholder lactose

Lægemidlet 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 Duaklir 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 om morgenen og én inhalation om aftenen.
- Du kan tage Duaklir Genuair når som helst før eller efter mad eller drikke.
- Virkningen af Duaklir Genuair varer i 12 timer. Du skal derfor forsøge at bruge Duaklir 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.
- Duaklir Genuair er til inhalation.
- **Brugsanvisning:** Se Brugsanvisningen i slutningen af denne indlægsseddel for vejledning i brug af Genuair-inhalatoren. Er du i tvivl om, hvordan du skal bruge Duaklir Genuair, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

KOL er en kronisk sygdom. Duaklir Genuair er derfor til langtidsbrug. Lægemidlet skal anvendes hver dag, to gange om dagen og ikke kun, når du oplever vejtrækningsproblemer eller andre symptomer på KOL.

Hvis du har brugt for meget Duaklir Genuair

Hvis du mener, at du muligvis har brugt mere Duaklir Genuair end du burde, vil du være mere tilbøjelig til at opleve nogle af dens bivirkninger, såsom sløret syn, tør mund, kvalme, rysten/tremor, hovedpine, hjertebanken eller en stigning i blodtrykket, og du skal derfor straks kontakte din læge eller tage på skadestue. Vis emballagen med Duaklir Genuair. Det kan være nødvendigt at modtage lægehjælp.

Hvis du har glemt at bruge Duaklir Genuair

Hvis du glemmer en dosis Duaklir Genuair, skal du bare tage den så snart som muligt og tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Duaklir 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. Stop med at bruge lægemidlet, og kontakt straks lægen, hvis du:

- udvikler hævelser i ansigtet, halsen, læberne eller tungen (med eller uden vejrtræknings- eller synkebesvær), alvorligt kløende udslæt på huden (nældefeber), da dette kan være symptomer på en allergisk reaktion. Hyppigheden af denne bivirkning kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data.
- udvikler trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller kortåndethed umiddelbart efter brug af lægemidlet. Dette kan være tegn på en tilstand betegnet "paradoksal bronkospasme", som er en for kraftig og langvarig sammentrækning af luftvejsmusklerne umiddelbart efter behandling med et lægemiddel, der udvider bronkierne. Denne bivirkning opstår sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 mennesker).

Nogle bivirkninger kan være alvorlige: Hvis du får nogle af disse bivirkninger, skal du straks kontakte din læge.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 mennesker)

- Muskelsvaghed, trækninger og/eller unormal puls, da disse kan være tegn på et fald i kaliumindholdet i blodet
- Træthed, øget tørst og/eller trang til at lade vandet oftere end normalt, da disse kan være tegn på en stigning i sukkerindholdet i blodet
- Hjertebanken, da dette kan være tegn på en usædvanligt hurtig puls eller en unormal puls

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 mennesker)

- Pludselige vanskeligheder med at trække vejret eller synke, hævelse af tunge, hals, læber eller ansigt, hududslæt og/eller kløe - dette kan være tegn på en allergisk reaktion

Andre bivirkninger, som kan forekomme i forbindelse med brug af Duaklir Genuair:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 mennesker)

- Kombination af ondt i halsen og løbende næse – dette kan være tegn på forkølelse
- Hovedpine
- Smertefuld og/eller hyppig vandladning – dette kan være tegn på en urinvejsinfektion
- Hoste
- Diarré
- En blokeret, løbende eller tilstoppet næse og/eller smerte eller en følelse af tryk i kinderne eller panden – dette kan være symptomer på bihulebetændelse
- Svimmelhed
- Muskelkramper
- Kvalme
- Svært ved at sove
- Tør mund
- Muskelsmerter
- Tandbyld (infektion) i vævet ved roden af en tand
- Forhøjede blodniveauer af et protein, der findes i muskler, som kaldes kreatinfosfokinase
- Rysten/tremor
- Ængstelse

Ikke almindelig

- Hurtig puls (takykardi)
- Unormalt eller uregelmæssigt hjerteslag (hjerterytmeforstyrrelser)
- Brystmerter eller trykken for brystet (angina pectoris)
- Sløret syn
- Ændringer i stemmelyden (dysfoni)

- Vandladningsbesvær eller en følelse af, at din blære ikke er helt tømt (urinretention)
- En unormal hjerterimpuls (forlænget QT-interval), der potentielt kan føre til en unormal hjerterytme
- Forvrænget smagssans (dysgeusia)
- Halsirritation
- Betændelse i munden (stomatitis)
- Forhøjet blodtryk
- Ophidselse (agitation)
- Udslæt
- Kløe i 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, karton og pose efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den måned.

Lægemidlet kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.

Lad Genuair-inhalatoren forblive beskyttet i den forseglede pose, indtil administrationsperioden begynder.

Skal anvendes inden for 60 dage efter posen åbnes.

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

Efter 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, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Duaklir Genuair indeholder:

- Aktive stoffer: Aclidinium og formoterolfumaratdihydrat. Hver leveret dosis (den dosis, der kommer ud af mundstykket) indeholder 396 mikrogram aclidiniumbromid, svarende til 340 mikrogram aclidinium, og 11,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat (se slutningen af punkt 2 under "Duaklir Genuair indeholder lactose" for yderligere information).

Udseende og pakningsstørrelser

Duaklir Genuair er et hvidt eller næsten hvidt inhalationspulver.

Genuair-inhalatoren er en hvidfarvet anordning, som er udstyret med en indbygget dosisindikator og en orange doseringsknap. Mundstykket er dækket med en aftagelig orange beskyttelseshætte. Den leveres i en forseglede beskyttende aluminiumspose, som indeholder en lille pose med tørremiddel. Når inhalatoren er taget ud af posen, skal posen og tørremidlet smides væk.

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.

Tel: 80013067

Lietuva

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 880000890

България

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 008002100654

Luxembourg/Luxemburg

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 80024119

Česká republika

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 800144474

Magyarország

Covis Pharma Europe B.V.

Tel.: 0680021540

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf.: +45 787 68 400

Malta

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 80065149

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 08000270008

Eesti

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 8000100776

Norge

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +47 219 66 203

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: +30 213 02 33 913

Österreich

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 0800006573

España

Zentiva Spain S.L.U.

Tel: +34 931 815 250

Polska

Covis Pharma Europe B.V.

Tel.: 0800919353

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004300

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650

Italia

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 800168094

Κύπρος

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: +30 213 02 33 913

Latvija

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80005962

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0800410175

Slovenija

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 080083003

Slovenská republika

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0800008203

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

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

Brugsanvisning

Denne sektion 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 nogen spørgsmål om, hvordan du skal bruge din inhalator.

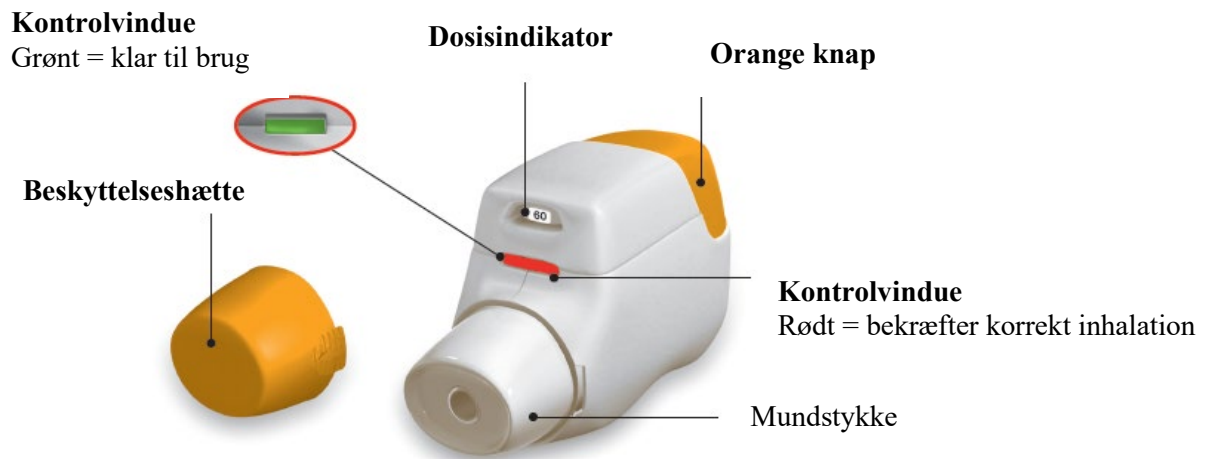
Brugsanvisningen er inddelt i følgende afsnit:

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

Før opstart

Læs denne brugsanvisning, før du begynder at bruge lægemidlet.

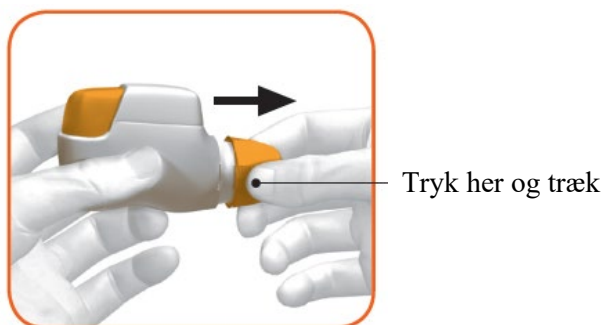
Lær delene i din Genuair inhalator at kende.



Figur A

Før brug:

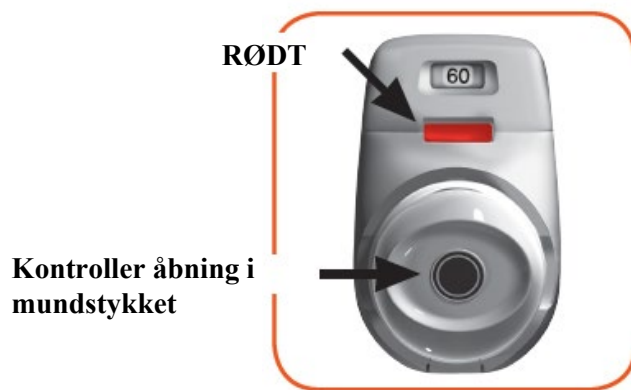
- Før første anvendelse skal du rive den forseglede pose åben og tage inhalatoren ud. Smid posen og tørremidlet ud.
- Tryk ikke på den orange knap, før du er klar til at tage en dosis.
- Træk hættens af ved at trykke let på de markerede pile på hver side (Figur B).



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 orange knap opad (Figur D).



Figur D

1.4 Tryk den orange 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 orange knap vender opad. **Hold inhalatoren lige.**

1.5 Slip den orange 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).



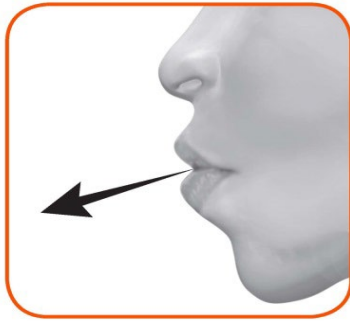
Figur H

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 orange 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 hører '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).



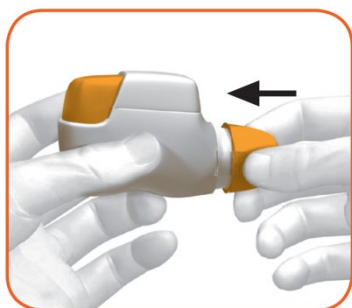
Figur L

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 skifter til rødt, har du måske glemt at slippe den orange 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 orange 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 orange 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 orange knap ikke returnerer helt til udgangspositionen og er låst i en midterposition, har du nået den sidste dosis (Figur O). Selvom den orange 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.

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.