

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bretaris Genuair 322 mikrogrammi inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pihustatud annus (huuliku kaudu väljuv annus) sisaldab 375 mikrogrammi aklidiiniumbromiidi, mis on võrdne 322 mikrogrammi aklidiiniumiga. See vastab 400 mikrogrammi aklidiiniumbromiidi mõõdetud annusele, mis on võrdne 343 mikrogrammi aklidiiniumiga.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pihustatud annus sisaldab ligikaudu 12 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber.

Valge või peaaegu valge pulber tervikannuse indikaatori ja roheline annustamisnupuga valges inhalaatoris.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhodilataator Bretaris Genuair on näidustatud säilitusravis kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) sümptomite leevendamiseks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks 322 mikrogrammi aklidiiniumi inhalatsioon kaks korda päevas.

Annuse vahelejäämisel tuleb järgmine annus võtta nii pea, kui võimalik. Kui aeg järgmise annuse võtmiseks on lähedal, tuleb vahele jäänud annus jätta võtmata.

Eakad

Eakate patsientide puhul pole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide puhul pole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide puhul pole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub Bretaris Genuairi asjakohane kasutus lastel ja noorukitel (alla 18-aastastel) KOK korral.

Manustamisviis

Inhaleerimiseks.

Patsiente tuleb juhendada, kuidas ravimpreparaati õigesti manustada, kuna Genuair inhalaator võib tööpõhimõtete osas erineda patsiendi poolt varem kasutatud inhalaatoritest. Patsientide juhendamise osas on tähtis rõhutada, et nad loeksid hoolikalt pakendi infolehel olevat kasutusjuhendit, mis on lisatud igale inhalaatorile. Kasutusjuhendi osas, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Paradoksaalne bronhospasm

Bretaris Genuair võib põhjustada paradoksaalset bronhospasmi. Kui nii juhtub, tuleks Bretaris Genuairi ravi lõpetada ja kaaluma peaks muid raviviise.

Haiguse ägenemine

Aklidiiniumbromiid on säilitusraviks mõeldud bronhodilataator ning seda ei tohi kasutada ägedate bronhospasmihoogude leevendamiseks, st päästeravina. Kui patsiendi ravimisel aklidiiniumbromiidiga toimub muutus KOK intensiivsuses ja patsient leiab, et täiendavate päästeravimite kasutamine on vajalik, tuleks patsiendi olukorda ja ravirežiimi uuesti hinnata.

Toime südame-veresoonkonnale

Pärast Bretaris Genuairi manustamist on täheldatud südame rütmihäireid, sealhulgas kodade virvendus ja paroksüsmaalne kodade tahhükardia (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb seda kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis südame rütmihäired või südame rütmihäirete riskitegurid.

Kliiniliste uuringute kogemused kaasuvate südame- ja veresoonkonnahaigustega patsientidel on piiratud (vt lõik 5.1). Ravimi antikolinergiline toime mehhanism võib neid haigusi mõjutada.

Antikolinergiline toime

Suukuivust, mida antikolinergikutega ravimisel on täheldatud, võib pikemas perspektiivis seostada hambakaariese tekkega.

Aklidiiniumbromiidi kasutamisel tuleks olla ettevaatlik selle antikolinergilise toime tõttu, kui patsiendil on sümptomaatiline eesnäärme hüperplaasia või põiekaela takistus või suletud nurga glaukoom (kuigi toote otsene kokkupuude silmadega on väga ebatõenäoline).

Abiained

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aklidiiniumbromiidi manustamist koos teiste antikolinergilisi aineid sisaldavate ravimpreparaatidega pole uuritud ning see ei ole soovitatav.

Kuigi vormikohaseid *in vivo* ravimite koostoimete uuringuid pole tehtud, on inhaleeritavat aklidiiniumbromiidi kasutatud samaaegselt teiste KOK ravimpreparaatidega, sh sümptomimeetiliste bronhodilataatorite, metüülksantiinide ning suukaudsete ja inhaleeritavate steroididega, ilma et oleks leitud kliinilisi tõendeid ravimite koostoime kohta.

In vitro uuringud on näidanud, et aklidiiniumbromiid või selle metaboliidid ei põhjusta tõenäoliselt raviannuse juures koostoimeid P-glükoproteiini (P-gp) substraatide toimeainete või tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide ja esteraaside kaudu metaboliseeritavate toimeainetega (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Aklidiiniumbromiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud fetotoksilisust vaid selliste aklidiiniumbromiidi annuste korral, mis ületavad oluliselt inimesel kasutatavat maksimaalset annust (vt lõik 5.3). Aklidiiniumbromiidi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud.

Imetamine

Ei ole teada, kas aklidiinium või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et aklidiinium ja tema metaboliidid erituvad vähesel määral piima. Riski västsündinutele või imikutele ei saa välistada. Otsustada tuleb, kas katkestada rinnaga toitmise või ravi Bretaris Genuairiga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidega tehtud katsed on näidanud fertiilsuse mõningast vähenemist vaid selliste aklidiiniumbromiidi annuste korral, mis ületavad oluliselt inimese maksimaalset annust (vt lõik 5.3). On vähetõenäoline, et aklidiiniumbromiidi manustamine soovitatavas annuses avaldab toimet inimeste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aklidiiniumbromiidil võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Peavalu, pearingluse või häguse nägemise esinemine aklidiiniumbromiidi manustamise järel (vt lõik 4.8) võib autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bretaris Genuairi kasutamisel olid kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks peavalu (6,6%) ja nasofarüngiit (5,5%).

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimete (st Bretaris Genuairiga seotud juhtude) ligikaudsel esinemisel, mida täheldati Bretaris Genuair 322 mikrogrammi puhul ühe 6-kuulise ja kahe 3-kuulise randomiseeritud ja platseebokontrolliga kliinilise uuringu koondanalüüsis (636 patsienti) või turustamisjärgsete uuringute tulemustel.

Platseeboga kontrollitud uuringus, kus osales 1791 keskmise kuni väga raske KOK-ga patsienti, keda raviti Bretaris Genuairiga kuni 36 kuud, ei tuvastatud muid kõrvaltoimeid.

Esinemissageduse kategooriad on defineeritud järgmise kokkuleppe järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sinusiit	Sage
	Nasofarüingiit	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Harv
	Angioödeem	Teadmata
	Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
Silmahäired	Hägune nägemine	Aeg-ajalt
Südamehäired	Südame rütmihäired, sealhulgas kodade virvendus ja paroksüsmaalne tahhükardia	Aeg-ajalt
	Tahhükardia	Aeg-ajalt
	Südamepekslemine	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
	Düsfoonia	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Iiveldus	Sage
	Suukuivus	Aeg-ajalt
	Stomatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Aeg-ajalt
	Kihelus	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Uriinipeetus	Aeg-ajalt

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisas) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Aklidiiniumbromiidi suurte annuste korral võivad tekkida antikolinergilised nähud ja sümptomid. Samas pole tervetele katsealustele manustatud aklidiiniumbromiidi kuni 6000 mikrogrammi ühekordselt inhaleeritud annused süsteemseid antikolinergilisi kõrvaltoimeid põhjustanud. Lisaks sellele ei täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ka järgneva 7-päevase perioodi jooksul, mil tervetele katsealustele manustati kaks korda ööpäevas aklidiiniumbromiidi kuni 800 mikrogrammi annuseid.

Aklidiiniumbromiidi tahtmatust manustamisest põhjustatud ägeda mürgistuse esinemine on ravimpreparaadi vähese suukaudse biosaadavuse ja Genuairi inhalaatori hingamisjõul töötava annustamismehhanismi tõttu vähetõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, antikolinergilised ained; ATC-kood: R03BB05.

Toimemehhanism

Aklidiiniumbromiidid on selektiivne konkureeriv muskariinretseptori antagonist (tuntud ka kui antikolinergik), mille puhul on M₃ retseptoritega seondumine tugevam kui M₂ retseptoritega. M₃

retseptorid vahendavad hingamisteede silelihaste kokkutõmmet. Inhaleeritud aklidiiniumbromiid toimib paiksetl kopsudes, antagoniseerib hingamisteede silelihaste M₃ retseptoreid ja põhjustab bronhodilatatsiooni. Mittekliinilistes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes täheldati atsetüülkoliini põhjustatud bronhide ahenemise vähenemist, mis sõltus aklidiiniumi annusest. Aklidiiniumbromiid laguneb plasmas kiiresti, seega on süsteemsed antikolinergilised kõrvaltoimed harvad.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilise efektiivsuse uuringud näitasid, et Bretaris Genuairi hommikusele ja õhtusele manustamisele järgneva 12 tunni jooksul paranes oluliselt kopsude talitus (mõõdetuna forsseeritud ekspiratoorse sekundimahuga [FEV₁]), mis ilmnes 30 minuti jooksul alates esimese annuse manustamisest (124-133 ml suurenenemine algnäitajaga võrreldes). Maksimaalne bronhodilatatsioon saavutati 1-3 tunni jooksul pärast annustamist, kusjuures keskmine maksimaalne FEV₁ muutus püsiseisundis oli 227-268 ml suurem algnäitajast.

Südame elektrofüsioloogia

Aklidiiniumbromiidi (200 mikrogrammi või 800 mikrogrammi) manustamisel tervetele katsealustele kord ööpäevas 3 päeval spetsiifilises QT uuringus ei täheldatud toimet QT-intervallile (korregeeriti kas Fridericia või Bazetti meetodi abil või individuaalselt).

Lisaks ei täheldatud pärast 336 patsiendi 3-kuulist ravi (164 patsiendile manustati kaks korda ööpäevas Bretaris Genuair 322 mikrogrammi) tehtud 24-tunnisel Holter-monitooringul Bretaris Genuairi kliiniliselt olulisi toimeid südame rütmile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Bretaris Genuairi III faasi kliiniline arendusprogramm hõlmas 269 patsienti, kellele manustati kaks korda ööpäevas ravimit Bretaris Genuair 322 mikrogrammi ühes 6-kuulises randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, ning 190 patsienti, kellele manustati kaks korda päevas ravimit Bretaris Genuair 322 mikrogrammi ühes 3-kuulises randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus. Efektiivsust hinnati kopsude talitluse ja selliste sümptomaatiliste näitajate põhjal, nagu õhupuudus, haigusele eriomane tervislik seisund, päästeravimite kasutamine ja haiguse halvenemine. Pikaajalistes ohutusuuringutes 1-aastase raviperioodi jooksul püsis Bretaris Genuairi bronhodilatatoorne efektiivsus.

Bronhodilatatsioon

Patsiendid, kellele manustati 6-kuulises uuringus kaks korda päevas ravimit Bretaris Genuair 322 mikrogrammi, täheldasid kopsude talitluse kliiniliselt olulist paranemist (mõõdetuna FEV₁ abil). Maksimaalsed bronhodilatatsioonile omased toimed avaldusid esimesel päeval ja püsisid 6-kuulise raviperioodi vältel. Pärast 6 kuu pikkust ravi oli FEV₁ keskmine paranemine enne hommikust ravimi manustamist platseeboga võrreldes 128 ml (95% CI 85 kuni 170; p<0,0001). Sarnased tulemused saadi ka Bretaris Genuairi 3-kuulises uuringus.

Haigusele eriomane tervislik seisund ja sümptomaatiline kasu

Bretaris Genuair parandas kliiniliselt oluliselt õhupuuduse esinemist (hinnati ülemineku düspnoe indeksi [TDI] abil) ning haigusele eriomast tervislikku seisundit (hinnati St. George'i respiratoorse küsimustiku [SGRQ] abil). Allolev tabel näitab sümptomite leevenemist pärast Bretaris Genuairi manustamist 6 kuu jooksul.

Muutuja	Ravi		Paranemine platseeboga võrreldes	p-väärtus
	Bretaris Genuair	Platseebo		
TDI				
MCID ^a saavutanud patsientide protsent	56,9	45,5	OR = 1,68 ^c	0,004
Keskmine muutus algnäitaja suhtes	1,9	0,9	1,0 ühikut	< 0,001
SGRQ				

MCID ^b saavutanud patsientide protsent	57,3	41,0	OR = 1,87 ^c	< 0,001
Keskmine muutus algnäitaja suhtes	-7,4	-2,8	-4,6 ühikut	< 0,0001

a Vähemalt 1 TDI ühiku muutus oli minimaalne kliiniliselt oluline erinevus (MCID).

b Vähemalt -4 SGRQ ühiku muutus oli MCID.

c Šansside suhe (*odds ratio*, OR), MCID saavutamise tõenäosuse suurenemine platseeboga võrreldes.

Patsiendid, kellele manustati Bretaris Genuairi, vajasisid vähem päästeravimeid kui platseeboga ravitud patsiendid (6 kuu pärast oli ravimi manustamiskordade arv päevas vähenenud 0,95 võrra [$p = 0,005$]). Bretaris Genuair parandas ka KOK igapäevaseid sümptomeid (düsnoe, kõha ja röga teke) ning öiseid ja varahommikusi sümptomeid.

6- ja 3-kuuliste platseebokontrolliga uuringute tõhususe koondanalüüs näitas haiguse mõõduka kuni tugeva halvenemise (antibiootikum-, kortikosteroid- või haiglaravi nõudva halvenemise) statistiliselt olulist vähenemist, kui aklidiiniumi 322 mikrogrammi kaks korda ööpäevas võrreldi platseeboga (juhtu patsiendi kohta aastas: vastavalt 0,31 vs. 0,44; $p = 0,0149$).

Kuni 3 aastat kestev pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse uuring

Aklidiiniumbromiidi mõju raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude tekkimisele hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, paralleelrühmadega uuringus, kus osales 3630 keskmise raskusega kuni väga raske KOK-ga täiskasvanud patsienti vanuses 40 kuni 91 aastat, keda raviti kuni 36 kuud. 58,7% olid mehed, 90,7% europiidid, bronhilõõgastijärgne keskmine FEV₁ oli 47,9% eeldatavast väärtusest ning KOK hindamise testi CAT (*COPD Assessment Test*) keskmine skoor 20,7. Kõikidel patsientidel oli anamneesis kardiovaskulaarne või tserebrovaskulaarne haigus ja/või olulised kardiovaskulaarsed riskitegurid. 59,8%-l patsientidest oli söelumisvisiidile eelnenud 12 kuu jooksul olnud vähemalt üks KOK ägenemine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli anamneesis vähemalt 1 varasem dokumenteeritud kardiovaskulaarne haigusjuht, tserebrovaskulaarne haigus (13,1%), südame isheemiatõbi (35,4%), perifeersete veresoonte haigus või klaudikatsioon (13,6%).

Uuringu ülesehitus nägi ette juhendumist tekkivatest juhtudest, ning see lõpetati kohe, kui oli registreeritud esmaseks ohutusanalüüsiks piisav arv raskeid kardiovaskulaarseid kõrvalnähte. Kui patsientidel tekkis raske kardiovaskulaarne kõrvalnäht, siis ravi katkestati ja nad viidi uuringu ajal üle ravijärgsesse järelkontrolliperioodi. Uringuarsti hinnangul viibis uuringus selle lõpuni 70,7% patsientidest. Ravikestvuse mediaan Bretaris Genuair ja platseebo rühmades oli vastavalt 1,1 ja 1 aasta. Uuringus osalemise aja mediaan oli Bretaris Genuairi ja platseebo rühmas ligikaudu vastavalt 1,4 ja 1,3 aastat.

Esmase ohutuse tulemusnäitaja oli aeg esimese raske kardiovaskulaarse kõrvalnähu tekkimiseni, mida määratleti kui mis tahes otsustavat juhtu järgmistest: surm kardiovaskulaarsel põhjusel, mitteletaalne müokardiinfarkt (MI) või mitteletaalne isheemiline insult. Vähemalt ühe raske kardiovaskulaarse kõrvalnähuiga patsientide esinemissagedus oli aklidiiniumi ja platseebo rühmas vastavalt 3,85% vs. 4,23%. Platseeboga võrreldes ei suurendanud olemasolevale baasravile lisatud Bretaris Genuair KOK-iga patsientidel raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esinemissagedust (riskitiheduste suhe (HR) 0,89; 95% CI: 0,64; 1,23). Usaldusvahemiku ülempiiris ei ole arvestatud eelmääratletud riskipiiri 1,8.

Efektiivsuse esmase tulemusnäitajana hinnati uuringus keskmise raskusega või raske KOK ägenemiste määra patsiendi kohta aastas esimese raviaasta jooksul. Bretaris Genuairiga ravitud patsientidel täheldati platseeboga võrreldes statistiliselt olulist, 22%-list vähenemist (määrade suhe [RR] 0,78; 95% CI 0,68 kuni 0,89; $p < 0,001$). Lisaks vähendas Bretaris Genuair esimesel aastal platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt, 35% võrra, raviaegete KOK ägenemise tõttu hospitaliseerimiste määra (RR 0,65; 95% CI 0,48 kuni 0,89; $p = 0,006$).

Platseebo rühmaga võrreldes oli Bretaris Genuairi rühmas statistiliselt oluliselt pikem aeg esimese raviege keskmise raskusega või raske ägenemiseni. Aklidiiniumbromiidi rühma patsientidel

täheldati ägenemise tekkeriski 18%-list suhtelist vähenemist (HR 0,82; 95% CI [0,73, 0,92], $p < 0,001$).

Treeningkoormuse taluvus

3-nädalases randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilises ristuuringus oli Bretaris Genuair seostatav statistiliselt olulise vastupidavusvõime parandamisega, 58 sekundit, treeningu ajal võrreldes platseeboga (95% CI = 9-108; $p = 0,021$; ravieelne väärtus: 486 sekundit). Bretaris Genuair vähendas statistiliselt oluliselt kopsude hüperinflatsiooni puhkehetkel (funktsionaalne residuaalkapatsiteet [FRC] = 0,197 l [95% CI = 0,321, 0,072; $p = 0,002$]; residuaalmaht [RV] = 0,238 l [95% CI = 0,396, 0,079; $p = 0,004$]) ning parandas hingamismahu (0,078 l võrra; 95% CI = 0,01, 0,145; $p = 0,025$) ja vähendas düspnoed treeningu ajal (Borgi skaala) (0,63 Borgi ühiku võrra; 95% CI = 1,11, 0,14; $p = 0,012$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Bretaris Genuairiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOK korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Aklidiiniumbromiid imendub kiiresti kopsude kaudu ning saavutab tervetel katsealustel maksimaalse plasmakontsentratsiooni 5 minuti jooksul alates inhalatsioonist ning KOK-ga patsientidel tavaliselt esimese 15 minuti jooksul. Inhaleeritud annuse osa, mis jõuab muutumatu aklidiiniumina süsteemsesse vereringesse, on väga väike (alla 5%).

KOK-ga patsientidel saavutati kuiva pulbri, 400 mikrogrammi ühekordse annuse aklidiiniumbromiidi inhalatsiooni järel püsiv plasma tippkontsentratsioon umbes 224 pg/ml. Püsiv plasmasisaldus saavutati korduval annustamisel seitsme päeva jooksul (kaks korda ööpäevas).

Jaotumine

Keskmiselt umbes 30% Genuairi inhalaatori kaudu inhaleeritud aklidiiniumbromiidist jõuab kopsudesse.

Aklidiiniumbromiidi *in vitro* määratud seonduvus plasmavalguga vastas aklidiiniumbromiidi kiire hüdrolyüsi tõttu plasmas kõige tõenäolisemalt metaboliitide seonduvusele valguga. Plasmavalguga seonduvus oli karboksüülhappe metaboliidi puhul 87% ja alkoholi metaboliidi puhul 15%. Peamine plasmavalk, millega aklidiiniumbromiidi seondub, on albumiin.

Biotransformatsioon

Aklidiiniumbromiid hüdrolyüsitakse kiiresti ja ulatuslikult farmakoloogiliselt inaktiivseteks alkoholi ja karboksüülhappe derivaatideks. Hüdrolyüs toimub nii keemiliselt (mitteensümaatilisel) kui ka ensümaatilisel esteraaside abil, kus butüüülkoliinesteraas on peamine ensüüm. Happelise metaboliidi plasmasisaldus on umbes 100 korda suurem kui alkoholi metaboliidi ning muutumatu toimeaine plasmasisaldus inhalatsiooni järel.

Inhaleeritud aklidiiniumbromiidi vähese absoluutse biosaadavuse (< 5%) põhjuseks on aklidiiniumbromiidi ulatuslik süsteemne ja presüsteemne hüdrolyüs nii kopsus kui allaneelamise korral seedetraktis.

CYP450 ensüümide kaudu toimival biotransformatsioonil on kogu aklidiiniumbromiidi metaboolses kliirensis väike roll.

In vitro uuringud on näidanud, et raviannustes manustatud aklidiiniumbromiid või selle metaboliidid ei inhibeeri ega indutseeri ühtki tsütokroom P450 (CYP450) ensüümi ning ei inhibeeri esteraase (karboksüülesteri, atsetüülkoliinesteraasi ja butüüülkoliinesteraasi). *In vitro* uuringud on näidanud, et aklidiiniumbromiid või selle metaboliidid ei ole P-glükoproteiini substraadid ega inhibiitorid.

Eritumine

Aklidiiniumbromiidi lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg ja efektiivne poolväärtusaeg on vastavalt ligikaudu 14 ja 10 tundi 400 mcg annuse inhalatsiooni järgselt kaks korda ööpäevas KOK-ga patsientidel.

Pärast 400 mikrogrammi radioaktiivse märgistusega aklidiiniumbromiidi intravenoosset manustamist tervetele katsealustele eritus umbes 1% annusest muutmata aklidiiniumbromiidina uriini kaudu. Kuni 65% annusest eritus metaboliitidena uriini kaudu ja kuni 33% metaboliitidena väljaheitega.

Tervetel katsealustel ja KOK-ga patsientide oli pärast 200 mikrogrammi ja 400 mikrogrammi aklidiiniumbromiidi inhalatsiooni muutmata aklidiiniumi eritumine uriiniga väga väike (umbes 0,1% manustatud annusest), viidates sellele, et renaalne kliirens mängib kogu plasmas leiduva aklidiiniumi kliirensis vähetähtsat rolli.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Aklidiiniumbromiidil on terapeutilistes annustes lineaarne ja ajast sõltumatu farmakokineetika.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Aklidiiniumbromiidi farmakokineetilised omadused mõõduka kuni raske KOK-ga patsientidel tunduvad olevat sarnased nii 40-59 aasta vanuste kui ka ≥ 70 aasta vanuste patsientide puhul. Seega pole vaja eakatel KOK-ga patsientidel annust kohandada.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidega pole uuringuid tehtud. Kuna aklidiiniumbromiidi metaboliseeritakse plasmas peamiselt keemilisel ja ensümaatilisel lõhustumisel, siis on väga ebatõenäoline, et maksa puudulikkuse korral plasmasisaldus muutub. Maksakahjustusega KOK-ga patsientidel pole annust vaja kohandada.

Neerukahjustusega patsiendid

Normaalselt talitlevate neerude ja neerukahjustusega katsealustel ei täheldatud olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Seega pole vaja neerukahjustusega KOK-ga patsientidel annust kohandada ega patsiente täiendavalt jälgida.

Rass

Korduvate inhalatsioonide järgselt on leitud, et Jaapani ja europiidsete patsientide aklidiiniumbromiidi plasmasisaldus on sarnane.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Kuna aklidiiniumbromiid toimib paikset kopsudes ja laguneb plasmas kiiresti, siis pole farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste omaduste vahel otsest seost.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati kardiovaskulaarseid parameetreid (suurenenud südame löögisagedus koertel), reproduktsioonitoksilisust (fetotoksilised toimed) ja fertiilsust (viljastumise määra, kollaskehade ja siirdamiselsete ja -järgsete hukkumiste arvu väike kahanemine) mõjutavaid toimeid ainult maksimaalset inimesel kirjeldatud plasmasisaldust ületava kontsentratsiooni puhul ning seetõttu ei peetud neid kliinilises kasutuses eriti oluliseks.

Mittekliinilistes toksilisuse uuringutes täheldatud vähese toksilisuse põhjuseks on osaliselt aklidiiniumbromiidi kiire metaboliseerimine plasmas ja suuremate metaboliitide märkimisväärse farmakoloogilise aktiivsuse puudumine. Nendes uuringutes oli täheldatava kahjuliku toimeta annus

(*no observed adverse effect level*, NOAEL) 7 kuni 73 korda suurem kui inimesel 400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas annustamisel saavutatav plasmasisaldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Ravim tuleb ära kasutada 90 päeva jooksul alates ümbrise avamisest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoidke inhalaatorit kuni manustamisperioodi alguseni kaitseümbrises.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalaator on mitmest osast koosnev seade, mis on valmistatud polükarbonaadist, akrüülnitriilbutadienstüreenist, polüoksümetüleenist, polüesterbutüleenitereftalaadist, polüpropüleenist, polüstüreenist ja roostevabast terasest. See on valget värvi ning sellel on tervikannuse indikaator ja roheline annustamisnupp. Huulik on kaetud eemaldatava rohelise kaitsekorgiga. Inhalaator tarnitakse plastiklaminaadist kaitseümbrises, mis on pakitud pappkarpi.

1 inhalaatorit sisaldav pappkarp, inhalaatoris 30 annust.

1 inhalaatorit sisaldav pappkarp, inhalaatoris 60 annust.

3 inhalaatorit sisaldav pappkarp, igas inhalaatoris 60 annust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutusjuhend

Alustamine

Enne kasutamist tutvuge ravimi kasutusjuhendiga.

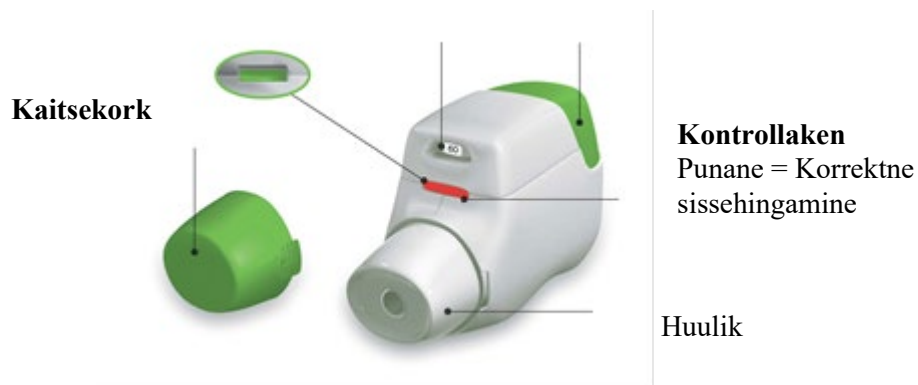
Tutvuge Genuair inhalaatori komponentidega.

Kontrollaken

Roheline = inhalaator on kasutamiseks valmis

Annuse indikaator

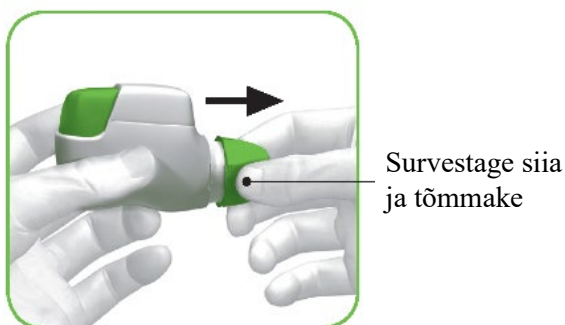
Roheline nupp



Joonis A

Enne kasutamist:

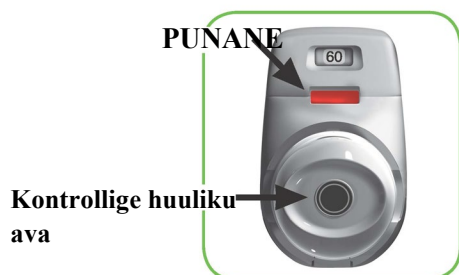
- Enne esmakordset kasutamist rebige lahti ümbris ja võtke välja inhalaator. Visake ümbris minema.
- Ärge vajutage enne rohelist nuppu, kui olete valmis annuse saamiseks.
- Korgi äratõmbamiseks survestage kergelt mõlemal küljel asuvat noolt (Joonis B).



Joonis B

1 ETAPP. Annuse ettevalmistamine

- 1.1 Vaadake huuliku avast sisse ning veenduge, et ees ei oleks mingeid takistusi (Joonis C).
- 1.2 Vaadake kontrollakent (peab olema punane värv, Joonis C).



Joonis C

- 1.3 Hoidke inhalaatorit horisontaalselt, huulik suunatud teie poole ning roheline nupp ülevalpool (Joonis D).



Joonis D

1.4 Annuse saamiseks vajutage roheline nupp lõpuni alla (Joonis E).

Rohelise nupu lõpuni vajutamise järel muutub kontrollakna värv punasest roheliseks.

Veenduge, et roheline nupp oleks ülevalpool. **Mitte kallutada.**

1.5 Laske roheline nupp lahti (Joonis F).

Inhalaatori töökorras oleku tagamiseks laske roheline nupp lahti.



Joonis E



Joonis F

Lõpetage ja kontrollige

1.6 Veenduge, et kontrollaken oleks nüüd roheline (Joonis G).

Ravim on sissehingamiseks valmis.

Minge 2. ETAPPI „Ravimi sissehingamine”.



Joonis G

Mida tuleb teha, kui kontrollaken jääb ikka pärast nupule vajutamist punaseks (Joonis H).



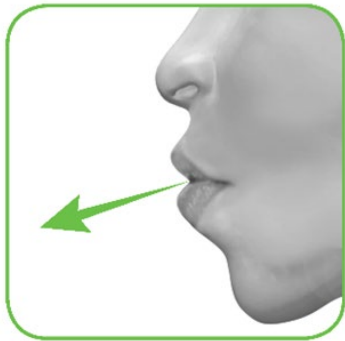
Joonis H

Annus ei ole valmis. **Minge tagasi 1. ETAPPI „Annuse ettevalmistamine” ja korrake etappe 1.1 kuni 1.6.**

2 ETAPP: Ravimi sissehingamine

Lugege läbi etapid 2.1 kuni 2.7. Mitte kallutada.

2.1 Hoidke inhalaator oma suust kaugemal ja **hingake täielikult välja**. Ärge hingake välja otse inhalaatorisse (Joonis I).



Joonis I

2.2 Hoidke oma pea püsti, asetage huulik huulte vahele ja pigistage oma huuled tihedalt selle ümber (Joonis J).

Sissehingamisel mitte hoida all rohelist nuppu.



Joonis J

2.3 Hingake suukaudu **sügavalt sisse**. Hingake sisse nii palju, kui suudate.

Klõps näitab, et sissehingamine on olnud korrektne. Pärast klõpsu kuulmist jätkake sissehingamist niikaua, kui suudate. Kõik patsiendid ei pruugi klõpsu kuulda. Kasutage kontrollakent, et veenduda sissehingamise korrektsuses.

2.4 Võtke inhalaator suust välja.

2.5 Hoidke hinge kinni niikaua, kui suudate.

2.6 Hingake rahulikult välja inhalaatorist eemale.

Mõned patsiendid võivad tunda suus teravat, õrnalt magusat või kibedat maitset. Ärge võtke lisaannust, kui puudub maitse või te ei tunne pärast sissehingamist midagi.

Lõpetamine ja kontroll

2.7 Veenduge, et kontrollaken oleks nüüd punane (Joonis K). See näitab, et ravim on korrektselt sisse hingatud.



Joonis K

Mida teha, kui kontrollaken jääb pärast sissehingamist endiselt roheliseks (Joonis L).



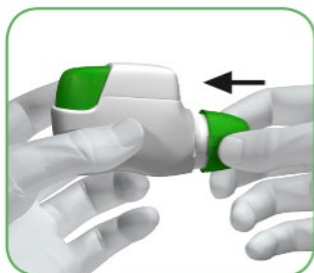
Joonis L

See tähendab, et ravim ei ole korrektselt sisse hingatud. **Minge tagasi 2. ETAPPI „Ravimi sissehingamine” ja korrake etappe 2.1 kuni 2.7.**

Kui punane värv ei ilmu kontrollaknasse, siis te olete ilmselt unustanud enne sissehingamist vabastada rohelise nupu või te ei ole piisavalt tugevalt sisse hinganud. Sellisel juhul proovige uuesti. Veenduge, et roheline nupp oleks vabaks lastud ja teie täielikult välja hinganud. Seejärel hingake läbi huuliku tugevalt ja sügavalt sisse.

Palun võtke ühendust oma arstiga, kui kontrollaken jääb pärast korduvaid katseid ikka roheliseks.

Pärast kasutamist asetage kaitsekork tagasi huulikule (Joonis M), et vältida inhalaatori saastumist tolmu või muude osakestega. Kaitsekorgi kaotamise korral visake inhalaator ära.



Joonis M

Lisainformatsioon

Mida tuleb teha siis, kui te valmistate annuse ette kogemata?

Hoidke oma inhalaatorit koos kaitsekorgiga, kuni järgmise ravimi sissehingamiseni, seejärel eemaldage kork ja alustage etapiga 1.6.

Kuidas töötab annuse indikaator?

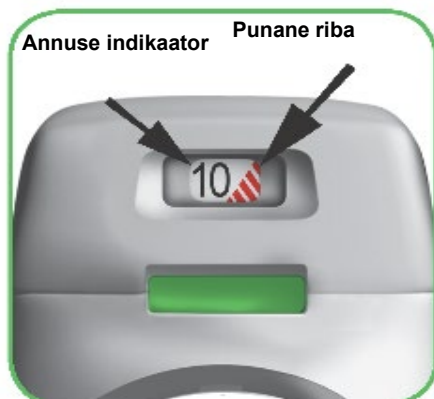
- Annuse indikaator näitab allesolevate annuste arvu inhalaatoris (Joonis N).
- Esmakordsel kasutamisel sisaldab iga inhalaator sõltuvalt paki suuruselt vähemalt 60 või 30 annust.
- Iga kord, kui te vajutate annustamiseks rohelist nuppu, liigub annuse indikaator vaikselt edasi järgmise numbrini (50, 40, 30, 20, 10 või 0).

Millal peaksite hankima uue inhalaatori?

Hankige uus inhalaator:

- kui teie inhalaator tundub vigane või kui kork kaob ära või
- kui annuse indikaatorile ilmub punane riba, mis tähendab viimasele annusele lähenemist (Joonis N), või
- kui inhalaator on tühi (Joonis O).

Annuse indikaator liigub vaikselt edasi alates 60 kuni 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Joonis N

Kuidas aru saada, et inhalaator on tühi?

Kui roheline nupp ei liigu enam üles ning jääb lukustatuna keskele, siis on käes viimane annus (Joonis O). Kuigi roheline nupp on lukustunud, saab viimase annuse siiski sisse hingata. Pärast seda ei ole võimalik inhalaatorit enam kasutada ning tuleks hankida uus inhalaator.



Joonis O

Kuidas inhalaatorit puhastada?

MITTE KUNAGI ei tohi kasutada inhalaatori puhastamiseks vett, kuna see kahjustab ravimit.

Kui soovite inhalaatorit puhastada, siis kasutage huuliku välispidise pinna jaoks kuiva salvrätti või paberrätikut.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/781/001
EU/1/12/781/002
EU/1/12/781/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/07/2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20/04/2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded (PSURid)**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab läbi viima ravimiohutuse toiminguid ja sekkumised, mida on üksikasjalikult kirjeldatud kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises kokkulepitud ajakohastatud riskijuhtimiskavas.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada kasu/riski suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bretaris Genuair 322 mikrogrammi inhalatsioonipulber
aklidiinium (aklidiiniumbromiid)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks manustatud annus sisaldab 375 mikrogrammi aklidiiniumbromiidi, mis on võrdne
322 mikrogrammi aklidiiniumiga.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 inhalaator, mis sisaldab 30 annust
1 inhalaator, mis sisaldab 60 annust
3 inhalaatorit, igas inhalaatoris 60 annust

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada 90 päeva jooksul pärast kaitseümbrise avamist

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoidke Genuairi inhalaatorit kuni manustamisperioodi alguseni kaitseümbrises.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

Covis (Covis logo)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/781/001 30 annust

EU/1/12/781/002 60 annust

EU/1/12/781/003 3 inhalaatorit, iga inhalaator sisaldab 60 annust

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bretaris genuair

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INHALAATORI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bretaris Genuair 322 mcg inhalatsioonipulber
aklidiinium (aklidiiniumbromiid)
Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Ravim tuleb ära kasutada 90 päeva jooksul alates ümbrise avamisest.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 annust
60 annust

6. MUU

Covis (Covis logo)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Bretaris Genuair 322 mikrogrammi inhalatsioonipulber Aklidiinium (aklidiiniumbromiid)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bretaris Genuair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bretaris Genuairi kasutamist
3. Kuidas Bretaris Genuairi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bretaris Genuairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Bretaris Genuair ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Bretaris Genuair

Bretaris Genuairi toimeaine on aklidiiniumbromiid, mis kuulub bronhodilataatorite hulka. Bronhodilataatorid lõdvestavad hingamisteid ning aitavad bronhioole avatuna hoida. Bretaris Genuair on kuiva pulbri inhalaator, mis viib ravimi hingetõmbe abil otse kopsudesse. See võimaldab kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel lihtsamini hingata.

Milleks Bretaris Genuairi kasutatakse

Bretaris Genuair on näidustatud hingamisteede avamiseks ja KOK ehk hingamisraskusi põhjustava tõsise pikaajalise kopsuhaiguse sümptomite leevendamiseks. Bretaris Genuairi regulaarne kasutamine võib haigusega seotud hingelduse korral aidata vähendada haiguse mõju teie igapäevaelule ja vähendada ägenemiste (KOK sümptomite mitmepäevase halvenemise) arvu.

2. Mida on vaja teada enne Bretaris Genuairi kasutamist

Bretaris Genuairi ei tohi kasutada

- kui olete aklidiiniumbromiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Bretaris Genuairi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on probleeme südamega;
- kui näete valguse või värvipiltide ümber kuma (glaukoom);
- kui teil on suurenenud eesnääre, urineerimisprobleemid või kui põies on takistus.

Bretaris Genuair on näidustatud säilitusraviks ning seda ei tohi kasutada ootamatu õhupuuduse või hingelduse ravimiseks. Kui kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomid (õhupuudus, hingeldamine, köha) ei leevendu või süvenevad, võtke nõu pidamiseks ühendust oma arstiga nii pea, kui võimalik.

Suukuivus, mida on täheldatud ravimitega nagu Bretaris Genuair, võib ravimi kauaaegse kasutuse järel olla seostatav hambakaariese tekkega. Seega pöörake kindlasti tähelepanu suuhügieenile.

Lõpetage Bretaris Genuairi võtmine ja otsige viivitamatult meditsiinilist abi:

- kui tunnete kohe pärast ravimi kasutamist rinnus pitsitustunnet, kõhite, hingeldate või teil on õhupuudus. Need nähud võivad viidata bronhospasmile.

Lapsed ja noorukid

Bretaris Genuair ei ole mõeldud lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Bretaris Genuair

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teavitage arsti, kui olete kasutanud või kasutate hingamisprobleemide jaoks mõeldud sarnaseid ravimeid, nagu näiteks tiotroopiumit või ipratroopiumit sisaldavaid ravimeid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Bretaris Genuairi ei soovitata koos nende ravimitega kasutada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kui olete rase või imetate, ei tohi te Bretaris Genuairi arsti ettekirjutuseta kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Bretaris Genuairil võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. See ravim võib põhjustada peavalu, pearinglust või hägusat nägemist. Kui teil esineb mõni neist kõrvaltoimetest, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid enne, kui peavalu või pearinglus on möödunud ja normaalne nägemine on taastunud.

Bretaris Genuair sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Bretaris Genuairi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks inhalatsioon kaks korda ööpäevas hommikuti ja õhtuti.

Bretaris Genuairi toime kestab 12 tundi, seega peaksite üritama kasutada Bretaris Genuairi inhalaatorit igal hommikul ja õhtul samal kellaajal. See tagab, et kehas on alati piisavalt ravimit aitamaks teil nii päeval kui ka öösel lihtsamini hingata. Samuti võimaldab see ravimi kasutamist meeles pidada.

Soovitavat annust võib manustada ka eakatele ning neeru- ja maksaprobleemidega patsientidele. Annust pole tarvis kohandada.

KOK on pikaajaline haigus ning seetõttu on soovitatav kasutada Bretaris Genuairi iga päev kaks korda päevas, mitte ainult siis, kui ilmnevad hingamisprobleemid või muud KOK sümptomid.

Manustusviis

Inhalatsioon (sissehingamine).

Lugege kasutusjuhendist, kuidas Genuairi inhalaatorit kasutada. Kui te pole kindel, kuidas Bretaris Genuairi kasutada, võtke ühendust arsti või apteekriga.

Võite Bretaris Genuairi kasutada ükskõik millal enne või pärast söömist või joomist.

Kui te kasutate Bretaris Genuairi rohkem kui ette nähtud

Kui arvate, et olete kasutanud Bretaris Genuairi rohkem kui ette nähtud, võtke ühendust arsti või apteekriga.

Kui te unustate Bretaris Genuairi kasutada

Kui unustate Bretaris Genuairi annuse manustamata, inhaleerige annus kohe, kui see teile meelde tuleb. Samas, kui järgmise annuse manustamise aeg on peaaegu käes, jätke unustatud annus vahele. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Bretaris Genuairi kasutamise

Ravim on mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks. Kui soovite ravi lõpetada, rääkige esmalt arstiga, kuna sümptomid võivad halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Harva võib esineda allergilisi reaktsioone (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Lõpetage ravimi kasutamine ja pöörduge arsti poole kohe, kui teil tekib näo, kurgu, huulte või keele turse (hingamis- või neelamisraskustega või ilma), segasus või teadvusekaotus, südamepekslemine või kui teie nahale tekivad tugevasti sügelevad kublad (nõgestõbi), kuna need võivad olla allergilise reaktsiooni sümptomid.

Bretaris Genuairi kasutamisel võivad ilmneda järgmised kõrvaltoimed.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- peavalu;
- urgete põletik (sinusiit);
- külmetus (nasofarüngiit);
- köha;
- kõhulahtisus;
- iiveldus.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- pearinglus;
- suukuivus;
- suupõletik (stomatiit);
- hääle kähedus (düsfoonia);
- südame löögisageduse suurenemine (tahhükardia);
- südamelöökide tajumine (südamepekslemine);
- ebanormaalne või ebaregulaarne südametegevus (südame rütmihäired);
- raskusi urineerimisel (uriinipeetus);
- hägune nägemine;
- lööve;
- naha sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi [V lisas](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bretaris Genuairi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud inhalaatoril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke inhalaatorit kuni manustamisperioodi alguseni kaitseümbrises.

Ravim tuleb ära kasutada 90 päeva jooksul alates ümbrise avamisest.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud, või täheldate pakendil rikkumise märke.

Pärast viimase annuse manustamist tuleb inhalaator ära visata. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bretaris Genuair sisaldab

- Toimeaine on aklidiiniumbromiid. Iga manustatud annus sisaldab 375 mikrogrammi aklidiiniumbromiidi, mis on võrdne 322 mikrogrammi aklidiiniumiga.
- Teine koostisosa on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Bretaris Genuair sisaldab laktoosi“).

Kuidas Bretaris Genuair välja näeb ja pakendi sisu

Bretaris Genuair on valge või peaaegu valge pulber.

Genuairi inhalaator on valget värvi ning sellel on terviklik annuse indikaator ja roheline annustamisnupp. Huulik on kaetud eemaldatava rohelise kaitsekorgiga. See tarnitakse plastikust kaitseümbrises.

Pakendi suurused:

1 inhalaatorit sisaldav pappkarp, inhalaatoris 30 annust.

1 inhalaatorit sisaldav pappkarp, inhalaatoris 60 annust.

3 inhalaatorit sisaldav pappkarp, igas inhalaatoris 60 annust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Holland

Tootja

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Deutschland

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Österreich

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

Käesolev osa sisaldab informatsiooni Genuairi inhalaatori kasutamise kohta. Alljärgneva informatsiooni lugemine on väga tähtis, kuna Genuairi tööpõhimõte võib erineda inhalaatoritest, mida te olete eelnevalt kasutanud. Kui teil on inhalaatori kasutamise kohta küsimusi, küsige abi oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

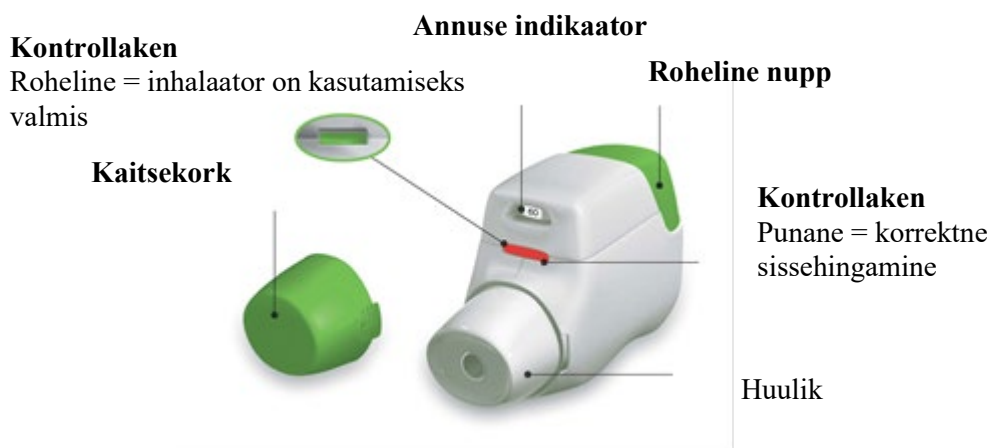
Kasutusjuhend on jagatud alljärgnevateks osadeks:

- Alustamine
- 1. etapp. Annuse ettevalmistamine
- 2. etapp. Ravimi sissehingamine
- Lisainformatsioon

Alustamine

Enne kasutamist tutvuge ravimi kasutusjuhendiga.

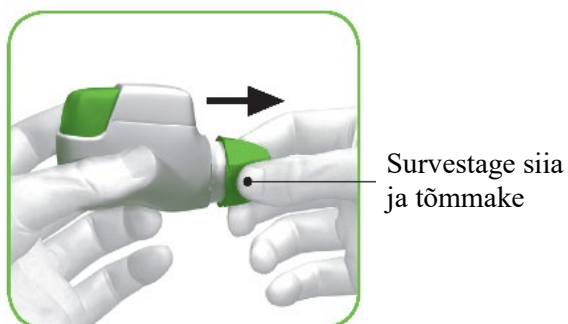
Tutvuge Genuairi inhalaatori komponentidega.



Joonis A

Enne kasutamist:

- Enne esmakordset kasutamist rebige lahti ümbris ja võtke välja inhalaator. Visake ümbris minema.
- Ärge vajutage enne rohelist nuppu, kui olete valmis annuse saamiseks.
- Korgi ära tõmbamiseks survestage kergelt mõlemal küljel asuvat noolt (Joonis B).



Joonis B

1. ETAPP. Annuse ettevalmistamine

1.1 Vaadake huuliku avast sisse ning veenduge, et ees ei oleks mingeid takistusi (Joonis C).

1.2 Vaadake kontrollakent (peab olema punane värv, Joonis C).



Joonis C

1.3 Hoidke inhalaatorit horisontaalselt, huulik suunatud teie poole ning roheline nupp ülevalpool (Joonis D).



Joonis D

1.4 Annuse saamiseks vajutage roheline nupp lõpuni alla (Joonis E).

Rohelise nupu lõpuni vajutamise järel muutub kontrollakna värv punasest roheliseks.

Veenduge, et roheline nupp oleks ülevalpool. **Mitte kallutada.**

1.5 Laske roheline nupp lahti (Joonis F).

Inhalaatori töökorras oleku tagamiseks laske roheline nupp lahti.



Joonis E



Joonis F

Lõpetage ja kontrollige

1.6 Veenduge, et kontrollaken oleks nüüd roheline (Joonis G).

Ravim on sissehingamiseks valmis.

Minge 2. ETAPPI „Ravimi sissehingamine”.



Joonis G

Mida tuleb teha, kui kontrollaken jääb ikka pärast nupule vajutamist punaseks (Joonis H).



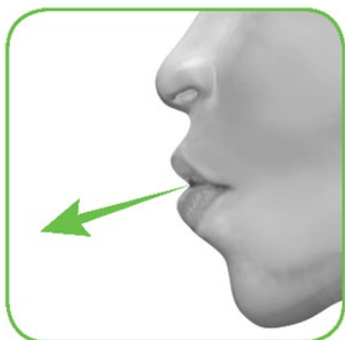
Joonis H

Annus ei ole valmis. Minge tagasi 1. ETAPPI „Annuse ettevalmistamine” ja korrake etappe 1.1 kuni 1.6.

2. ETAPP. Ravimi sissehingamine

Lugege läbi etapid 2.1 kuni 2.7. Mitte kallutada.

2.1 Hoidke inhalaator suust kaugemal ja hingake täielikult välja. Ärge hingake välja otse inhalaatorisse (Joonis I).



Joonis I

2.2 Hoidke oma pea püsti, asetage huulik huulte vahele ja pigistage oma huuled tihedalt selle ümber (Joonis J).

Sissehingamisel mitte hoida all rohelist nuppu.



Joonis J

2.3 Hingake suukaudu **sügavalt sisse**. Hingake sisse nii palju, kui suudate.

Klõps näitab, et sissehingamine on olnud korrektne. Pärast klõpsu kuulmist jätkake sissehingamist sisse niikaua, kui suudate. Kõik patsiendid ei pruugi klõpsu kuulda. Kasutage kontrollakent, et veenduda sissehingamise korrektsuses.

2.4 Võtke inhalaator suust välja.

2.5 Hoidke hinge kinni niikaua, kui suudate.

2.6 Hingake rahulikult välja inhalaatorist eemale.

Mõned patsiendid võivad tunda suus teravat, õrnalt magusat või kibedat maitset. Ärge võtke lisaannust, kui puudub maitse või te ei tunne pärast sissehingamist midagi.

Lõpetamine ja kontroll

2.7 Veenduge, et kontrollaken oleks nüüd punane (Joonis K). See näitab, et ravim on korrektselt sisse hingatud.



Joonis K

Mida teha, kui kontrollaken jääb pärast sissehingamist endiselt roheliseks (Joonis L).



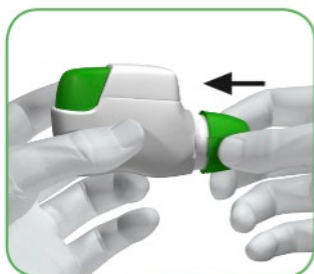
Joonis L

See tähendab, et ravim ei ole korrektselt sisse hingatud. **Minge tagasi 2. ETAPPI „Ravimi sissehingamine” ja korrake etappe 2.1 kuni 2.7.**

Kui punane värv ei ilmu kontrollaknasse, siis te olete ilmselt unustanud enne sissehingamist vabastada roheline nupu või te ei ole piisavalt tugevalt sissehinganud. Sellisel juhul proovige uuesti. Veenduge, et roheline nupp oleks vabaks lastud ja teie täielikult välja hinganud. Seejärel hingake läbi huuliku tugevalt ja sügavalt sisse.

Palun võtke ühendust oma arstiga, kui kontrollaken jääb pärast korduvaid katseid ikka roheliseks.

Pärast kasutamist asetage kaitsekork tagasi huulikule (Joonis M), et vältida inhalaatori saastumist tolmu või muude osakestega. Kaitsekorgi kaotamise korral visake inhalaator ära.



Joonis M

Lisainformatsioon

Mida tuleb teha siis, kui te valmistate annuse ette kogemata?

Hoidke oma inhalaatorit koos kaitsekorgiga kuni järgmise ravimi sissehingamiseni, seejärel eemaldage kork ja alustage etapiga 1.6.

Kuidas töötab annuse indikaator?

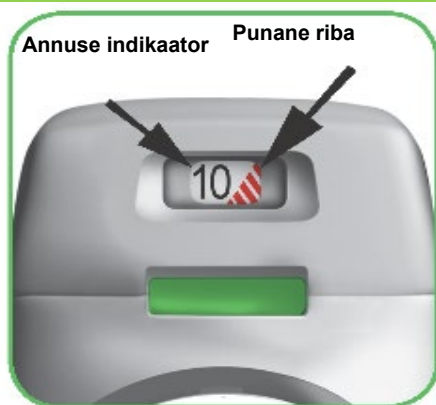
- Annuse indikaator näitab allesolevate annuste arvu inhalaatoris (Joonis N).
- Esmakordsel kasutamisel sisaldab iga inhalaator sõltuvalt paki suuruselt vähemalt 60 või 30 annust.
- Iga kord, kui te vajutate annustamiseks rohelist nuppu, liigub annuse indikaator vaikselt edasi järgmise numbrini (50, 40, 30, 20, 10 või 0).

Millal peaksite hankima uue inhalaatori?

Hankige uus inhalaator:

- kui teie inhalaator tundub vigane või kui kork kaob ära või
- kui annuse indikaatorile ilmub punane riba, mis tähendab viimasele annusele lähenemist (Joonis N) või
- kui inhalaator on tühi (Joonis O).

Annuse indikaator liigub vaikselt edasi alates 60 kuni 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Joonis N

Kuidas aru saada, et inhalaator on tühi?

Kui roheline nupp ei liigu enam üles ning jääb lukustatuna keskele, siis on käes viimane annus (Joonis O). Kuigi roheline nupp on lukustunud, saab viimase annuse siiski sisse hingata. Pärast seda ei ole võimalik inhalaatorit enam kasutada ning tuleks hankida uus inhalaator.



Joonis O

Kuidas inhalaatorit puhastada?

MITTE KUNAGI ei tohi kasutada inhalaatori puhastamiseks vett, kuna see kahjustab ravimit.

Kui soovite inhalaatorit puhastada, siis kasutage huuliku välispidise pinna jaoks kuiva salvrätti või paberrätikut.

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE
ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet eespool nimetatud ravimi(te) müügiloa saamise järgsete mittesekkuvate ohutusuuringute uuringu lõpparuande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Uuringu tulemused näitavad, et aklidiinium suurendab mis tahes südame rütmihäirete ja kodade virvendusarütmiate riski võrreldes pika toimeajaga beeta-agonistide (LABA) ja teiste pika toimeajaga muskariini antagonistidega (LAMA). Veel näitavad tulemused, et aklidiiniumi/formoterooli fikseeritud annuse kombinatsioon (FDC) suurendab mis tahes südame rütmihäirete ja kodade virvenduse riski võrreldes LABA-de ja teiste LAMA/LABA kombinatsioonidega. Arvestades müügiloa saamise järgsete ohutusuuringute (PASS) lõpparuande saadaolevaid andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et muudatused ravimiteabes on vajalikud.

Inimravimite komitee nõustus ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Inimravimite komitee on eespool nimetatud ravimi(te) uuringu tulemusi puudutavate teaduslike järelduste alusel arvamisel, et selle (nende) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabesse tehakse kavandatud muudatused.

Inimravimite komitee on seisukohal, et eespool nimetatud ravimi(te) müügiloa (müügilubade) tingimusi tuleb muuta.