

## **LIITE I**

### **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa inhalaatiojauhe

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi potilaan saama annos (suukappaleen kautta saatava annos) sisältää 375 mikrogrammaa aklidiniumbromidia, mikä vastaa 322 mikrogrammaa aklidiniumia. Tämä vastaa mitattuna annoksena 400 mikrogrammaa aklidiniumbromidia, mikä vastaa 343 mikrogrammaa aklidiniumia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi potilaan saama annos sisältää noin 12 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe valkoisessa inhalaattorissa, jossa on kiinteä annoslaskuri ja vihreä annostelupainike.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Bretaris Genuair -valmiste on tarkoitettu aikuispotilaiden keuhkohtaumataudin (COPD) bronkodilatoivaan ylläpitohoitoon ja oireiden lievittämiseen (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositusannos on yksi inhalaatio eli 322 mikrogrammaa aklidiniumia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos annoksen ottaminen unohtuu, seuraava annos tulee ottaa mahdollisimman nopeasti. Kuitenkin mikäli on lähes seuraavan annoksen ottamisen aika, unohtunut annos tulee jättää ottamatta.

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen iäkkäitä potilaita hoidettaessa ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Bretaris Genuair –valmistetta lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin hoitoon.

## Antotapa Inhaloitava.

Potilaat tulee ohjeistaa käyttämään tuotetta oikein, koska Genuar-inhalaattori saattaa toimia eri lailla kuin aikaisemmin potilaalla käytössä olleet inhalaattorit. On tärkeää ohjeistaa potilasta lukemaan jokaisen inhalaattorin mukana toimitettavassa pakkausselosteessa olevat käyttöohjeet huolellisesti. Ks. kohdasta 6.6 käyttöohjeet.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys aklidiniumbromidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Paradoksaalinen bronkospasmi:

Bretaris Genuair -valmisteen käyttö voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin. Jos näin tapahtuu, Bretaris Genuair -hoito on lopetettava ja harkittava muita hoitoja.

#### Sairauden paheneminen:

Aklidiniumbromidi on tarkoitettu bronkodilatoivaan ylläpitohoitoon ja sitä ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmiepisodien hoitoon, ts. kohtauslääkkeenä. Jos keuhkohtaumatauti pahenee aklidiniumbromidihoidon aikana niin, että potilas arvioi tarvitsevansa lisälääkitystä, potilaan tilanne ja hoito on arvioitava uudelleen.

#### Kardiovaskulaariset vaikutukset:

Sydämen rytmihäiriöitä (mukaan lukien eteisvärinää ja paroksysmaalista takykardiaa) havaittiin Bretaris Genuair -valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 4.8). Siksi Bretaris Genuair -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai joilla on sydämen rytmihäiriöiden riskitekijöitä.

Kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta potilaista, joilla on samanaikaisesti sydän- ja verisuonisairaus, on vain vähän (ks. kohta 5.1). Antikolinerginen vaikutusmekanismi voi vaikuttaa näihin sairauksiin.

#### Antikolinergiset vaikutukset:

Suun kuivuminen, jota on havaittu antikolinergisen hoidon yhteydessä, saattaa pitkään jatkuessaan aiheuttaa kariesta.

Antikolinergisen vaikutuksensa vuoksi aklidiniumbromidia on käytettävä varoen potilaille, joilla on oireista eturauhasen liikakasvua, virtsarakon kaulan ahtaus tai ahdaskulmaglaukooma (vaikka tuotteen suora kosketus silmiin on hyvin epätodennäköinen).

#### Apuaineet:

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Aklidiniumbromidin samanaikaista käyttöä muiden antikolinergisten lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu eikä siksi niiden samanaikaista käyttöä suositella.

Vaikka virallisia *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, inhaloitavaa aklidiniumbromidijauhetta on käytetty samanaikaisesti muiden keuhkohtaumataudin hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa ilman, että käyttöön on liittynyt kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. sympatomimeettiset bronkodilaattorit, metyyliksantiinit ja oraaliset ja inhaloitavat steroidit.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisella annoksella aklidiniumbromidin tai aklidiniumbromidin metaboliittien ei odoteta aiheuttavan yhteisvaikutuksia lääkeaineiden kanssa, jotka ovat P-glykoproteiinin (P-gp) substraatteja, tai sytokromi P450:n (CYP450) entsyymien ja esteraasien kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 5.2).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja aklidiniumbromidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu sikiötoksisuutta vain annostasoilla, jotka ovat ihmisen aklidiniumbromidin enimmäisaltistusmäärää paljon suurempia (ks. kohta 5.3). Raskauden aikana aklidiniumbromidia tulee käyttää vain, jos odotettavan hyödyn arvioidaan ylittävän mahdolliset riskit.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aklidiniumbromidi ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa maitoon on erittynyt pieniä määriä aklidiniumbromidia ja/tai sen metaboliitteja. Riskiä vastasyntyneille ja vauvoille ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Bretaris Genuair -hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa rotilla on havaittu pientä hedelmällisyyden heikkenemistä vain annostasoilla, jotka ovat ihmisen aklidiniumbromidin enimmäisaltistusmäärää paljon suurempia (ks. kohta 5.3). On epätodennäköistä, että aklidiniumbromidi vaikuttaa ihmisen hedelmällisyyteen suositeltuina annoksina.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Aklidiniumbromidilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Aklidiniumbromidin annon jälkeisen päänsäryn, huimauksen tai näön hämärtymisen esiintyminen (ks. kohta 4.8) saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja Bretaris Genuair -hoidon yhteydessä ilmenneitä haittavaikutuksia ovat päänsärky (6,6 %) ja nenänielun tulehdus (5,5 %).

##### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintyvyys perustuu karkeaan haittavaikutusten määrään (ts. Bretaris Genuair -valmisteesta johtuviksi katsottujen tapahtumien määrään), joka havaittiin Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa -valmisteen (636 potilasta) yhdistetyssä analyysissä, jossa analysoitiin yhtä 6 kuukauden ja kahta 3 kuukauden satunnaistettua, lumelääkekontrolloitua kliinistä tutkimusta.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 791 potilaalla, joilla oli keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti ja jotka saivat Bretaris Genuair -valmistetta enintään 36 kuukauden ajan, ei havaittu muita haittavaikutuksia, tai markkinoille tulon jälkeisten tutkimusten tuloksiin.

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavassa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000 < 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

| <b>Elinryhmä</b>                         | <b>Haittavaikutus</b>                                                          | <b>Yleisyys</b>   |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Infektiot                                | Sinuiitti                                                                      | Yleinen           |
|                                          | Nenänielun tulehdus                                                            | Yleinen           |
| Immuunijärjestelmä                       | Yliherkkyys                                                                    | Harvinainen       |
|                                          | Angioedeema                                                                    | Tuntematon        |
|                                          | Anafylaktinen reaktio                                                          | Tuntematon        |
| Hermosto                                 | Päänsärky                                                                      | Yleinen           |
|                                          | Huimaus                                                                        | Melko harvinainen |
| Silmät                                   | Näön hämärtyminen                                                              | Melko harvinainen |
| Sydän                                    | Sydämen rytmihäiriöt, mukaan lukien eteisvärinä ja paroksysmaalinen takykardia | Melko harvinainen |
|                                          | Sydämen tiheälyöntisyys                                                        | Melko harvinainen |
|                                          | Sydämentykytykset                                                              | Melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yskä                                                                           | Yleinen           |
|                                          | Käheys                                                                         | Melko harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö                     | Ripuli                                                                         | Yleinen           |
|                                          | Pahoinvointi                                                                   | Yleinen           |
|                                          | Suun kuivuminen                                                                | Melko harvinainen |
|                                          | Suutulehdus                                                                    | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudος                 | Ihottuma                                                                       | Melko harvinainen |
|                                          | Kutina                                                                         | Melko harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet                  | Virtsauampi                                                                    | Melko harvinainen |

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Suuret aklidiniumbromidiannokset saattavat aiheuttaa antikolinergisia merkkejä ja oireita. Systeemisiä antikolinergisia haittavaikutuksia ei kuitenkaan esiintynyt, kun terveille tutkimushenkilöille annettiin enimmillään 6 000 mikrogramman inhalaatiokerta-annos aklidiniumbromidia. Kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia ei myöskään havaittu, kun terveille tutkimushenkilöille annettiin enimmillään 800 mikrogrammaa aklidiniumbromidia kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Koska aklidiniumbromidin oraalinen hyötyosuus on pieni ja koska Genuair-inhalaattorissa on sisäänhengityksestä aktivoituva annostelumekanismi, on epätodennäköistä että lääkkeen tahaton nauttiminen suun kautta aiheuttaisi myrkytyksen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, antikolinergit, ATC-koodi: R03BB05

#### Vaikutusmekanismi

Aklidiniumbromidi on kompetitiivinen, selektiivinen muskariinireseptoriantagonisti (tunnetaan myös nimellä antikolinergi), jonka viipymä M<sub>3</sub>-reseptoreissa on pidempi kuin M<sub>2</sub>-reseptoreissa. M<sub>3</sub>-reseptorit välittävät hengitysteiden sileän lihaksen supistumista. Inhaloitu aklidiniumbromidi vaikuttaa keuhkoissa paikallisesti estäen hengitysteiden sileän lihaksen M<sub>3</sub>-reseptoreita ja saaden aikaan bronkodilataation. Prekliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa havaittiin, että aklidiniumbromidi estää nopeasti, annoksesta riippuen ja pitkävaikutteisesti asetyylikoliinin aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista. Aklidiniumbromidi hajoaa plasmassa nopeasti, ja sen vuoksi systeemiset antikolinergiset haittavaikutukset ovat vähäiset.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimukset valmisteen kliinisestä tehokkuudesta osoittivat, että Bretaris Genuair paransi kliinisesti merkitsevästi keuhkojen toimintaa (mitattuna uloshengityksen sekuntikapasiteettina [FEV<sub>1</sub>]) 12 tuntia aamuannoksen ja ilta-annoksen jälkeen (nousu lähtötasosta 124-133 ml). Vaikutus alkoi 30 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta. Enimmäisbronkodilataatio ja keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvon huippunousu verrattuna vakaan tilan perustasoon 227-268 ml saavutettiin 1-3 tunnin kuluessa annoksen antamisesta.

#### Sydämen elektrofysiologia

Aklidiniumbromidi (200 tai 800 mikrogrammaa) annettuna kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan terveille tutkimushenkilöille ei vaikuttanut QT-aikaan perusteellisessa QT-tutkimuksessa (korjattu joko Fridericia- tai Bazett-menetelmällä tai yksilöllisesti).

Bretaris Genuair -hoidolla ei myöskään havaittu olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta sydämen rytmiin 336 potilaalla (joista 164 sai Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa) 24 tunnin Holter-seurannassa 3 kuukauden hoidon jälkeen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Bretaris Genuair -valmisteen faasi III kliininen kehitysohjelma käsitti 269 potilasta, jotka saivat Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa 6 kuukautta satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, sekä 190 potilasta, jotka saivat Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa 3 kuukautta satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Tehoa arvioitiin mittaamalla keuhkojen toimintaa sekä oireenmukaisten hoitotulosten, kuten hengenahdistuksen, terveyteen liittyvän elämänlaadun, lisälääkityksen ja pahenemisvaiheiden ilmaantumisen perusteella. Pitkän aikavälin turvallisuustutkimuksissa Bretaris Genuair on yhdistetty bronkodilatoivaan vaikutukseen, kun hoito on kestänyt yli 1 vuoden.

#### Bronkodilataatio

6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden keuhkojen toiminta parani kliinisesti merkitsevästi (FEV<sub>1</sub>-arvolla mitattuna). Enimmäisbronkodilataatiovaikutukset näkyivät heti ensimmäisenä päivänä ja säilyivät koko 6 kuukautta kestäneen hoitjakson ajan. 6 kuukauden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen aamulla ennen annosta FEV<sub>1</sub>-arvolla mitattuna lumelääkkeeseen verrattuna oli 128 ml (95 % CI = 85-170; p < 0,0001).

Bretaris Genuair -valmistesta tehtiin samanlaisia havaintoja 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa.

#### Tautikohtainen terveydentila ja symptomaattiset edut

Bretaris Genuair lievensi potilaiden hengenahdistusta kliinisesti merkitsevästi (Transition Dyspnoea -indeksi [TDI] perusteella arvioituna) ja paransi terveyteen liittyvää elämänlaatua (St. George's

Respiratory -kyselylomakkeella [SGRQ] arvioituna). Alla olevassa taulukossa näkyy oireiden lieventyminen 6 kuukauden Bretaris Genuair -hoidon jälkeen.

| Muuttuja                                             | Hoito               |           | Nousu<br>lumelääkkeeseen<br>verrattuna                     | p-arvo   |
|------------------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------------------------------------------------|----------|
|                                                      | Bretaris<br>Genuair | Lumelääke |                                                            |          |
| TDI                                                  |                     |           |                                                            |          |
| MCID <sup>a</sup> :n saaneiden<br>potilaiden %-osuus | 56,9                | 45,5      | 1,68-kertainen <sup>c</sup><br>kasvu<br>todennäköisyydessä | 0,004    |
| Keskimääräinen muutos<br>lähtötasosta                | 1,9                 | 0,9       | 1,0 yksikkö                                                | < 0,001  |
| SGRQ                                                 |                     |           |                                                            |          |
| MCID <sup>b</sup> :n saaneiden<br>potilaiden %-osuus | 57,3                | 41,0      | 1,87-kertainen <sup>c</sup><br>kasvu<br>todennäköisyydessä | < 0,001  |
| Keskimääräinen muutos<br>lähtötasosta                | -7,4                | -2,8      | -4,6 yksikköä                                              | < 0,0001 |

a Kliinisesti merkitsevä vähimmäisero (MCID), joka on vähintään 1 yksikön muutos TDI:ssä.

b MCID, joka on vähintään -4 yksikön muutos SGRQ:ssa.

c Todennäköisyssuhde, todennäköisyyden kasvu MCID:n saavuttamiseen lumelääkkeeseen verrattuna.

Potilaat, jotka saivat Bretaris Genuair -valmistetta, tarvitsivat vähemmän lisälääkitystä kuin potilaat, joita hoidettiin lumelääkkeellä (0,95 henkäyksen väheneminen päivässä kuuden kuukauden aikana [ $p = 0,005$ ]). Bretaris Genuair lievensi myös keuhkohtaumataudin oireita (hengenahdistusta, yskää ja limanousua) sekä yö- ja aamuyöoireita.

6 ja 3 kuukauden lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti tilastollisesti merkitsevän vähenemisen kohtalaisten ja vaikeiden pahenemisvaiheiden (jotka vaativat antibiootti- tai kortikosteroidihoitoa tai jotka johtivat sairaalahoitoon) ilmaantumisessa aklidiniumilla (322 mikrogrammaa kahdesti päivässä) hoidettaessa verrattuna lumelääkkeeseen (ilmaantuvuussuhteet potilasta kohti vuodessa: aklidinium 0,31 ja lumelääke 0,44;  $p = 0,0149$ ).

#### *Pitkän aikavälin, enintään 3 vuoden mittainen, turvallisuutta ja tehoa koskevat tutkimus*

Aklidiniumbromidin vaikutusta merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) ilmaantumiseen arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa 3 630 aikuispotilaalla, jotka olivat 40–91-vuotiaita ja joilla oli keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti ja joita hoidettiin enintään 36 kuukautta. 58,7 % oli miehiä ja 90,7 % valkoihoisia, ja keskimääräinen FEV<sub>1</sub> bronkodilaattorin käytön jälkeen oli 47,9 % ennustearvosta ja keskimääräinen CAT-testitulos (COPD Assessment Test) 20,7. Kaikilla potilailla oli aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus tai aivoverisuonisairaus ja/tai merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. 59,8 %:lla potilaista oli ilmennyt ainakin yksi keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe seulontakäyntiä edeltäneiden 12 kuukauden aikana. Tutkimukseen osallistuneista potilaista noin 48 %:lla oli aiemmin todettu ainakin yksi dokumentoitu sydän- ja verisuonitapahtuma: aivoverisuonisairaus (13,1 %), sepelvaltimotauti (35,4 %) tai ääreisverisuonien sairaus tai katkokävely (13,6 %).

Tutkimusasetelma oli tapahtumapohjainen ja tutkimus päättyi, kun oli todettu riittävästi MACE-tapahtumia turvallisuutta koskevaa primaarianalyysiä varten. Potilaat lopettivat hoidon, jos heillä ilmeni MACE-tapahtuma, ja siirtyivät hoidon jälkeiseen seurantavaiheeseen tutkimuksen aikana. 70,7 % potilaista jatkoi tutkimuksen loppuun tutkijalääkärin arvioinnin perusteella. Hoidon mediaaniaika oli Bretaris Genuair -valmistetta saaneiden ryhmässä 1,1 vuotta ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä 1 vuosi. Tutkimukseen osallistumisen mediaaniaika oli Bretaris Genuair -valmistetta saaneiden ryhmässä noin 1,4 vuotta ja lumeryhmässä noin 1,3 vuotta.

Ensisijainen turvallisuutta koskeva päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen MACE-tapahtuman ilmaantumiseen, jolloin MACE määriteltiin joksikin seuraavista vahvistetuista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali iskeeminen aivohalvaus. Niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni ainakin yksi MACE-tapahtuma, oli aklidiniumryhmässä 3,85 % ja lumeryhmässä 4,23 %. Potilaan käyttämään taustahoitoon lisättynä Bretaris Genuair ei suurentanut keuhkohtaumatautipotilaiden MACE-riskiä lumelääkkeeseen verrattuna (riskitiheyksien suhde [HR] 0,89; 95 % CI = 0,64, 1,23). Luottamusvälin yläraja ei sisältänyt ennalta määriteltyä riskimarginaalia, joka oli 1,8.

Keskivaikeiden tai vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden määrä potilasta kohti vuodessa ensimmäisen hoitovuoden aikana arvioitiin tutkimuksen ensisijaisena tehoa koskevana päätetapahtumana. Bretaris Genuair -valmistetta saaneilla potilailla tämä määrä pieneni tilastollisesti merkitsevästi 22 % verrattuna lumelääkkeeseen (määrien suhde [RR] 0,78; 95 % CI = 0,68–0,89;  $p < 0,001$ ). Lisäksi Bretaris Genuair -hoidon aikana ensimmäisenä vuonna todettujen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheista johtuneiden sairaalahoitojen määrä pieneni tilastollisesti merkitsevästi 35 % verrattuna lumelääkkeeseen (RR 0,65; 95 % CI = 0,48–0,89;  $p = 0,006$ ).

Bretaris Genuair -ryhmässä todettiin tilastollisesti merkitsevä viive ajassa ensimmäiseen keskivaikeaan tai vaikeaan pahenemisvaiheeseen hoidon aikana verrattuna lumeryhmään. Aklidiniumbromidiryhmän potilailla pahenemisvaiheen riskin suhteellinen vähenemä oli 18 % (HR 0,82; 95 % CI [0,73, 0,92],  $p < 0,001$ ).

#### Liikuntakestävyys

Kolmen viikon vaihtovuoroisessa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa Bretaris Genuair paransi tilastollisesti merkitsevästi kuntoliikuntakestävyyttä lumelääkkeeseen verrattuna. Parannus oli 58 sekuntia (95 % CI = 9–108;  $p = 0,021$ ; hoitoa edeltävä arvo: 486 sekuntia). Bretaris Genuair vähensi tilastollisesti merkitsevästi keuhkojen hyperinflaatiota levossa (toiminnallinen jäännöskapasiteetti [FRC]=0,197 L [95 % CI = 0,321, 0,072;  $p = 0,002$ ]; jäännöstilavuus [RV] = 0,238 L [95 % CI = 0,396, 0,079;  $p = 0,004$ ]) ja paransi myös sisäänhengityksen tilavuutta (0,078 L; 95 % CI = 0,01, 0,145;  $p = 0,025$ ) ja vähensi hengenahdistusta liikunnan aikana Borg-asteikolla mitattuna (0,63 Borg-yksikköä; 95 %, CI = 1,11, 0,14;  $p = 0,012$ ).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Bretaris Genuair -valmisteen käytöstä keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Aklidiniumbromidi imeytyy keuhkoista nopeasti, ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä 5 minuutin kuluessa inhalaatiosta ja keuhkohtaumatautipotilaiden elimistössä yleensä ensimmäisen 15 minuutin aikana. Osuus inhaloidusta annoksesta, joka saavuttaa systeemisen verenkierron muuttumattomana aklidiniumbromidina, on hyvin pieni, alle 5 %.

Vakaan tilan huippupitoisuudet plasmassa, kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat jauhetta 400 mikrogramman aklidiniumbromidiannoksen verran, olivat noin 224 pg/ml. Vakaan tilan tasot plasmassa saavutettiin 7 vuorokauden kuluessa, kun annoksia otettiin kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### Jakautuminen

Genuair-inhalaattorin kautta inhaloidun aklidiniumbromidin kokonaiskulkeutuma keuhkoihin on keskimäärin 30 % mitatusta annoksesta.

Aklidiniumbromidin sitoutuminen plasman proteiineihin määritettynä *in vitro* tuotti tuloksen, joka todennäköisesti ilmaisi metaboliittien sitoutumista, sillä aklidiniumbromidi hydrolysoituu nopeasti



plasmassa; karboksyylihappometaboliitti sitoutuu plasman proteiineihin 87-prosenttisesti ja alkoholimetaboliitti ja 15-prosenttisesti. Pääasiallinen aklidiniumbromidia sitova plasman proteiini on albumiini.

### Biotransformaatio

Aklidiniumbromidi hydrolysoituu nopeasti ja kattavasti sen farmakologisesti inaktiiviseksi alkoholi- ja karboksyylihappojohdannaisiksi. Hydrolysoituminen tapahtuu sekä kemiallisesti (ei-entsymaattisesti) sekä entsymaattisesti esteraasien kautta. Butyryylikoliiniesteraasi on pääasiallinen esteraasi hydrolysoitumisessa. Happometaboliitin tasot plasmassa ovat noin 100-kertaisia alkoholimetaboliittien tasoihin sekä inhalaatiosta saatavaan muuttumattomaan aktiiviseen vaikuttavaan aineeseen verrattuna.

Inhaloidun aklidiniumbromidin pieni absoluuttinen hyötyosuus (< 5 %) johtuu siitä, että keuhkoihin kertynyt tai nieltä aklidiniumbromidi hydrolysoituu perusteellisesti systeemisesti ja presysteemisesti.

CYP450-entsyymien kautta tapahtuvalla biotransformaatiolla on vähäinen osuus aklidiniumbromidin metabolisessa kokonaispuhdistumassa.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina annoksina aklidiniumbromidi tai sen metaboliitit eivät inhiboi tai indusoi mitään sytokromi P450:n (CYP450) entsyymejä eivätkä inhiboi esteraaseja (karboksyyliesteraasi, asetyylikoliiniesteraasi ja butyryylikoliiniesteraasi).

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aklidiniumbromidi ja sen metaboliitit eivät ole P-glykoproteiinin substraatteja tai estäjiä.

### Eliminaatio

Kun keuhkohtaumatautipotilaat ottavat kaksi 400 mikrogramman inhalaatiota vuorokaudessa, aklidiniumbromidin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 14 tuntia ja efektiivinen puoliintumisaika noin 10 tuntia.

Radioaktiivisesti merkitystä, terveille tutkimushenkilöille laskimoon annetusta 400 mikrogrammasta aklidiniumbromidia erittyi muuttumattomana virtsaan noin 1 %. Enintään 65 % annoksesta eliminoitui metaboliitteina virtsaan ja enintään 33 % metaboliitteina ulosteeseen.

Terveiden tutkimushenkilöiden ja keuhkohtaumatautipotilaiden inhaloitua 200 tai 400 mikrog aklidiniumbromidia oli virtsaan erittyneen muuttumattoman aklidiniumbromidin määrä hyvin vähäinen, noin 0,1 % annetusta annoksesta. Tämä viittaa siihen, että munuaispuhdistumalla on vähäinen osuus aklidiniumbromidin plasman kokonaispuhdistumassa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Aklidiniumbromidi osoitti kineettistä lineaarisuutta ja ajasta riippumatonta farmakokineettistä käyttäytymistä terapeuttisella alueella.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Aklidiniumbromidin farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa, joilla on keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti, näyttävät olevan samanlaisia 40-59-vuotiaissa ja yli 70-vuotiaissa potilaissa. Siksi annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäille keuhkohtaumatautipotilaille.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Koska aklidiniumbromidi metaboloituu pääasiassa plasman kemiallisen ja entsymaattisen pilkkoutumisen kautta, on hyvin epätodennäköistä, että maksan vajaatoiminta muuttaisi sen systemaattista altistumista. Annoksen muuttaminen keuhkohtaumatautipotilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa, ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Verrattaessa tutkimushenkilöitä, joiden munuaistoiminta on normaalia, ja tutkimushenkilöitä, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ei ole havaittu merkitseviä farmakokineettisiä eroja. Siksi annoksen

muuttaminen tai lisäseuranta ei ole tarpeen hoidettaessa keuhkohtaumatautipotilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

#### *Rotu*

Toistuvien inhalaatioiden jälkeen aklidiniumbromidin systeemisen altistuksen on havaittu olevan samankaltainen japanilaisilla ja valkoihoisilla potilailla.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Koska aklidiniumbromidi vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa ja hajoaa nopeasti plasmassa, farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välillä ei ole suoraa suhdetta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Prekliinisissä tutkimuksissa havaitut vaikutukset, jotka liittyvät kardiovaskulaarisiin parametreihin (nopeutunut sydämensyke koirilla), lisääntymistoksisuuteen (sikiötoksiset vaikutukset) ja hedelmällisyyteen (lievä lasku hedelmöitymisluvuihin ja keltarauhasten määrässä sekä munasolun kiinnittymistä edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja), vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Prekliinisissä toksisuustutkimuksissa havaittu vähäinen toksisuus johtuu osittain aklidiniumbromidin nopeasta metaboloitumisesta plasmassa sekä pääasiallisten metaboliittien merkittävän farmakologisen vaikutuksen puutteesta. Turvamarginaalien NOAEL-taso (no observed adverse effect levels) ihmisen systeemille altistukselle 400 mikrog:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa oli näissä tutkimuksissa 7-73-kertainen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Käytettävä 90 päivän kuluessa pussin avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Pidä inhalaattori pussissa, kunnes aloitat sen käytön.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Inhalaattori on useista osista koostuva laite, joka on valmistettu polykarbonaatista, akryylinitriilibutadienistyyreenistä, polyasetaalista, polybutyleenitereftalaatista, polypropeenista, polystyreenistä ja ruostumattomasta teräksestä. Se on väriltään valkoinen ja siinä on kiinteä

annoslaskuri ja vihreä annostelupainike. Suukappale on peitetty irrotettavalla vihreällä suojakorkilla. Inhalaattori toimitetaan muovilaminaatti pussissa pahvikoteloon pakattuna.

Kotelo, jossa yksi 30 annosta sisältävä inhalaattori.

Kotelo, jossa yksi 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Kotelo, jossa kolme 60 annosta sisältävää inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

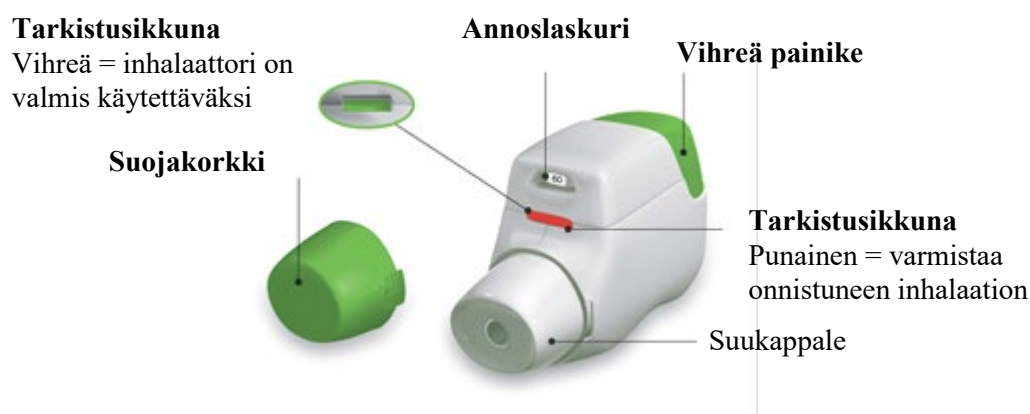
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käyttöohjeet

#### Aluksi

**Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät lääkevalmistetta.**

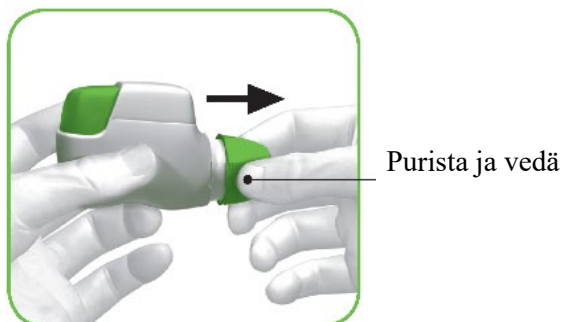
Tutustu Genuair-inhalaattorin osiin.



**Kuva A**

#### Ennen käyttöä:

- Repäise suljettu pussi auki ennen ensimmäistä käyttökertaa ja ota inhalaattori pussista. Voit heittää pussin roskeen.
- Älä paina vihreää painiketta ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.
- Poista suojakorkki puristamalla kevyesti sen kummallakin puolella näkyviä nuolia (kuva B).



**Kuva B**

## **VAIHE 1: Valmistele annos**

1.1 Tarkista suukappaleen aukko ja varmista, ettei mikään tuki suukappaletta (kuva C).

1.2 Tarkista tarkistusikkuna (sen pitäisi olla punainen, kuva C).



**Kuva C**

1.3 Pidä inhalaattori vaakatasossa siten, että suukappale on itseesi päin ja vihreä painike on ylhäällä (kuva D).



**Kuva D**

1.4 Paina vihreä painike kokonaan alas ladataksesi annoksen (kuva E).

Kun painat painikkeen kokonaan alas, tarkistusikkunan väri muuttuu punaisesta vihreäksi.

Varmista, että vihreä painike on ylhäällä. **Älä kallista.**

1.5 Vapauta vihreä painike (kuva F).

Varmista, että vapautat painikkeen, jotta inhalaattori toimii oikein.



**Kuva E**



**Kuva F**

**Pysähdy ja tarkista:**

1.6 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt vihreä (kuva G).

Lääkevalmiste on valmiina inhalaatiota varten.

Siirry vaiheeseen 2: Lääkevalmisteen inhalointi.



**Kuva G**

**Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä punainen painikkeen painamisen jälkeen (kuva H).**



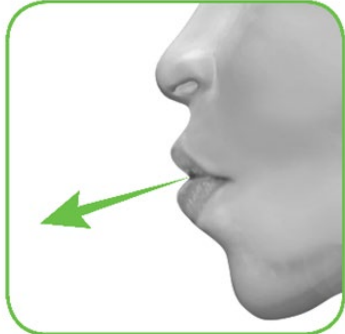
**Kuva H**

Annos ei ole valmis. **Palaa vaiheeseen 1 Valmistele annos ja toista vaiheet 1.1–1.6.**

## VAIHE 2: Lääkevalmisteen inhalointi

Lue vaiheet 2.1–2.7 ennen käyttöä. Älä kallista.

- 2.1 Pidä inhalaattori kaukana suusta ja **hengitä keuhkot tyhjiksi**. Älä koskaan uloshengitä inhalaattoriin (kuva I).



Kuva I

- 2.2 Pidä pää suorassa, aseta suukappale huulten väliin ja sulje huulet tiukasti suukappaleen ympärille (kuva J).

**Älä pidä vihreää painiketta alas painettuna sisäänhengityksen aikana.**



Kuva J

- 2.3 Sisäänhengitä **voimakkaasti ja syvään** suun kautta. Jatka sisäänhengitystä niin kauan kuin mahdollista.

Naksahdus kertoo, että inhaloit oikein. Jatka sisäänhengitystä myös naksahduksen kuulemisen jälkeen niin kauan kuin mahdollista. Kaikki potilaat eivät kuule naksahdusta. Varmista tarkistusikkunasta, että olet inhaloinut oikein.

- 2.4 Ota inhalaattori pois suusta.

- 2.5 Pidätä hengitystä niin kauan kuin mahdollista.

- 2.6 Hengitä hitaasti ulos poispäin inhalaattorista.

Jotkut potilaat saattavat tuntea hiukkasmaisen tunteen suussaan tai hiukan makean tai kitkerän maun. Älä ota uutta annosta, vaikka et huomaisi mitään makua tai tuntisi hiukkasia sisäänhengityksen jälkeen.

## Pysähdy ja tarkista:

2.7 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt punainen (kuva K). Tämä tarkoittaa, että olet inhaloinut lääkevalmisteen oikein.



Kuva K

Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä inhalaation jälkeen (kuva L).



Kuva L

Tämä tarkoittaa, että et ole inhaloinut lääkevalmistettä oikein. **Palaa vaiheeseen 2 Lääkevalmisteen inhalointi ja toista kohdat 2.1–2.7.**

Jos tarkistusikkuna ei vielä kukaan muutu punaiseksi, olet ehkä unohtanut vapauttaa vihreä painikkeen ennen inhalointia tai et ole hengittänyt sisään tarpeeksi voimakkaasti. Jos näin käy, yritä uudelleen. Varmista, että olet vapauttanut vihreän painikkeen, ja hengitä keuhkot tyhjiksi. Hengitä sitten sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen läpi.

**Ota yhteyttä lääkäriin, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä usean yrityksen jälkeen.**

Laita suojakorkki takaisin suukappaleeseen jokaisen käyttökerran jälkeen (kuva M) estääksesi inhalaattorin altistumisen pölylle tai muille materiaaleille. Sinun on hävitettävä inhalaattori, jos hukkaat suojakorkin.



Kuva M

## Lisätietoa

### Mitä sinun on tehtävä, jos vahingossa valmistelet annoksen?

Säilytä inhalaattori niin, että suojakorkki on paikallaan, kunnes on aika ottaa seuraava lääkeannos. Poista sitten suojakorkki ja aloita kohdasta 1.6.

### Kuinka annoslaskuri toimii?

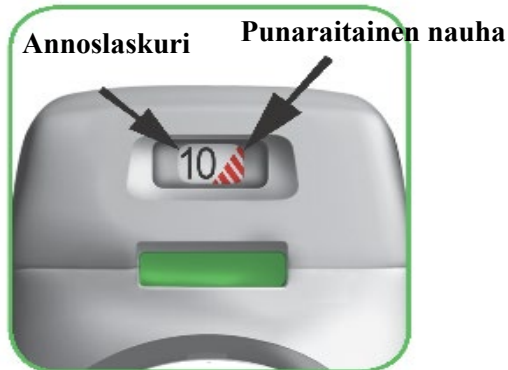
- Annoslaskuri näyttää, kuinka monta annosta inhalaattorissa on jäljellä (kuva N).
- Ensimmäisellä käyttökerralla yksi inhalaattori sisältää vähintään 60 annosta tai vähintään 30 annosta pakkauskoon mukaan.
- Aina kun lataat annoksen painamalla vihreää painiketta, annoslaskuri siirtyy hieman seuraavaa numeroa kohti (50, 40, 30, 20, 10 tai 0).

### Milloin tarvitset uuden inhalaattorin?

Ota uusi inhalaattori käyttöön:

- jos inhalaattori vaikuttaa vaurioituneelta tai jos hukkaat suojakorkin tai
- kun annoslaskuriin ilmestyy punainen nauha; tämä tarkoittaa, että lähestyt viimeistä annosta (kuva N), tai
- jos inhalaattori on tyhjä (kuva O).

**Annoslaskuri siirtyy alaspäin kymmenien välein: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**



**Kuva N**

### Kuinka tiedät, että inhalaattori on tyhjä?

Kun vihreä painike ei enää palaa kokonaan yläasentoon ja se lukittuu keskiasentoon, olet ottanut viimeisen annoksen (kuva O). Vaikka vihreä painike on lukittu, voit kuitenkin ottaa viimeisen annoksen. Sen jälkeen inhalaattoria ei voi enää käyttää ja sinun on otettava käyttöön uusi inhalaattori.





**Kuva O**

#### Kuinka puhdistat inhalaattorin?

Älä KOSKAAN käytä vettä inhalaattorin puhdistamiseen, sillä se voi vahingoittaa lääkevalmistetta.

Jos haluat puhdistaa inhalaattorin, voit pyyhkiä suukappaleen ulkopuolelta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 heinäkuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 huhtikuu 2017

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa inhalaatiojauhe  
aklidinium (aklidiniumbromidi)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi potilaan saama annos sisältää 375 mikrogrammaa aklidiniumbromidia, joka vastaa 322 mikrogrammaa aklidiniumia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

1 inhalaattori sisältää 30 annosta  
1 inhalaattori sisältää 60 annosta  
3 inhalaattoria, joista jokainen sisältää 60 annosta

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Inhalaatioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käytettävä 90 päivän kuluessa pussin avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä Genuair-inhalaattori pussissa, kunnes aloitat sen käytön.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

Covis (Covis logo)

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/12/781/001 30 annosta  
EU/1/12/781/002 60 annosta  
EU/1/12/781/003 3 inhalaattoria, joista jokainen sisältää 60 annosta

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

bretaris genuair

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Inhalaattorin etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa inhalaatiojauhe  
aklidiinium (aklidiiniumbromidi)  
Inhalaatioon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käytettävä 90 päivän kuluessa pussin avaamisesta.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

30 annosta  
60 annosta

**6. MUUTA**

Covis (Covis logo)



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Bretaris Genuair 322 mikrogrammaa inhalaatiojauhe** Aklidinium (aklidiniumbromidi)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Bretaris Genuair on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bretaris Genuair -valmistetta
3. Miten Bretaris Genuair -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bretaris Genuair -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa  
Käyttöohjeet

#### **1. Mitä Bretaris Genuair on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Bretaris Genuair on**

Bretaris Genuair -valmisteen vaikuttava aine on akliidiniumbromidi, joka kuuluu keuhkoputkia laajentavien eli bronkodilatoivien lääkkeiden ryhmään. Keuhkoputkia laajentavat lääkkeet rentouttavat hengitysteitä ja auttavat keuhkoputkia pysymään auki. Bretaris Genuair on jauheinhalaattori, joka vie lääkkeen hengityksesi avulla suoraan keuhkoihisi. Tämä helpottaa keuhkoastmatautipotilaiden hengitystä.

##### **Mihin Bretaris Genuair -valmistetta käytetään**

Bretaris Genuair -valmistetta käytetään hengitysteiden avaamiseen ja keuhkoastmataudin oireiden lievittämiseen. Keuhkoastmatauti on vakava, pitkäaikainen keuhkosairaus, jolle hengitysvaikeudet ovat ominaisia. Bretaris Genuair -valmisteen säännöllinen käyttö voi auttaa, jos sinulla on sairautesi liittyvää jatkuvaa hengenahdistusta. Se auttaa minimoimaan sairautesi vaikutuksen jokapäiväiseen elämääsi ja vähentämään pahenemisvaiheita (keuhkoastmataudin oireiden useita päiviä kestäviä pahenemisjaksoja).

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bretaris Genuair -valmistetta**

##### **Älä käytä Bretaris Genuair -valmistetta**

- jos olet allerginen akliidiniumbromidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Bretaris Genuair -valmistetta:

- jos sinulla on sydämeen liittyviä ongelmia
- jos näet halo-ilmiön valojen tai värillisten kuvien ympärillä (glaukooma)
- jos sinulla on laajentunut eturauhanen, virtsaamisvaikeuksia tai tukos virtsarakossasi.

Bretaris Genuair on tarkoitettu ylläpitohoitoon ja sitä ei pidä käyttää äkillisen hengenahdistus- tai vinkumiskohtauksen hoitoon. Jos keuhkohtaumatautisi oireet (hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, yskä) eivät kohennu tai ne pahenevat, sinun tulee ottaa yhteyttä lääkäriisi ja kysyä neuvoa mahdollisimman pian.

Suun kuivuminen, jota on havaittu Bretaris Genuairin kaltaisten lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, saattaa lääkettä pitkään käytettäessä aiheuttaa hammaskariesta. Muista sen vuoksi kiinnittää suuhygieniasia erityistä huomiota.

Lopeta Bretaris Genuair -valmisteen käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi:

- jos tunnet puristusta rinnassasi tai jos sinulla ilmenee yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta välittömästi lääkkeen käytön jälkeen. Nämä saattavat olla merkkejä keuhkoputken supistumiseksi kutsutusta tilasta.

### **Lapset ja nuoret**

Bretaris Genuair ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Bretaris Genuair**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos olet käyttänyt tai käytät hengitysongelmien hoitoon samankaltaisia lääkeaineita, kuten tiotropiinia tai ipratropiinia sisältäviä lääkevalmisteita. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Bretaris Genuair -valmisteen käyttöä samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa ei suositella.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Bretaris Genuair -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät, ellei lääkäri toisin määrää.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Bretaris Genuair -valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä lääke saattaa aiheuttaa päänsärkyä, huimausta tai näön hämärtymistä. Jos sinulla on näitä haittavaikutuksia, älä aja tai käytä koneita ennen kuin päänsärky on loppunut, huimaus mennyt ohitse ja näkösi on palautunut normaaliksi.

### **Bretaris Genuair -valmiste sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Bretaris Genuair -valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi inhalaatio kaksi kertaa vuorokaudessa aamulla ja illalla.

Bretaris Genuair -valmisteen vaikutus säilyy 12 tuntia, ja sen vuoksi sinun tulisi käyttää Bretaris Genuair -inhalaattoria aina samaan aikaan aamuisin ja iltaisin. Näin varmistat, että kehossasi on aina riittävästi lääkettä, jotta voit hengittää helpommin koko päivän ja yön. Näin muistat paremmin myös käyttää sitä.

Suositteltu annos sopii myös iäkkäille potilaille sekä potilaille, joilla on munuais- tai maksasairaus. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Keuhkohtaumatauti on pitkäaikainen sairaus, ja sen vuoksi on suositeltavaa käyttää Bretaris Genuair -valmistetta päivittäin kaksi kertaa vuorokaudessa eikä vain silloin, kun hengitysvaikeuksia tai muita keuhkohtaumataudin oireita ilmenee.

#### **Antotapa**

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi inhalaationa.

Katso käyttöohjeista miten Genuair-inhalaattoria käytetään. Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, mikäli olet epävarma siitä, miten Bretaris Genuair -inhalaattoria käytetään.

Voit käyttää Bretaris Genuair -valmistetta milloin tahansa ennen ruokailua tai juomista tai sen jälkeen.

#### **Jos käytät enemmän Bretaris Genuair -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet mielestäsi saattanut käyttää Bretaris Genuair -valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **Jos unohdat käyttää Bretaris Genuair -valmistetta**

Jos unohdat Bretaris Genuair -annoksen, ota annos heti kun muistat. Jos seuraavaan annokseesi on kuitenkin vain vähän aikaa, jätä unohtunut annos ottamatta.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat Bretaris Genuair -valmisteen käytön**

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Jos haluat lopettaa hoidon, käänny ensin lääkärin puoleen, sillä oireesi saattavat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Harvinaisissa tapauksissa allergisia reaktioita voi esiintyä (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta). Lopeta lääkkeen käyttäminen ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos kasvoasi, kurkkusi, huulesi tai kieleesi turpoavat (samanaikaisten hengitys- tai nielemisvaikeuksien esiintyessä tai ilman niitä), jos sinua huimaa tai pyörryt, jos sydämensykkeesi nopeutuu tai jos ihollesi ilmaantuu erittäin kutisevia koholla olevia kyhmyjä (nokkosihottumaa), koska nämä voivat olla allergisen reaktion oireita.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä Bretaris Genuair -valmisteen käytön aikana:

**Yleisiä:** saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä

- Päänsärky
- Sivuontelotulehdus
- Flunssa (nenänielun tulehdus)
- Yskä
- Ripuli
- Pahoinvointi.

**Melko harvinaisia:** saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta

- Huimaus
- Suun kuivuus
- Suutulehdus (stomatiitti)
- Käheys (dysfonia)
- Nopea sydämen syke (sydämen tiheälyöntisyys)
- Poikkeava tai epäsäännöllinen sydämen syke (sydämen rytmihäiriöt)

- Sydämentykytykset
- Virtsaamisvaikeudet (virtsaumpi)
- Näön hämärtyminen
- Ihottuma
- Kutina.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Bretaris Genuair -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä inhalaattorin etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä inhalaattori pussissa, kunnes aloitat sen käytön.

Käytettävä 90 päivän kuluessa pussin avaamisesta.

Älä käytä Bretaris Genuair -valmistetta, jos huomaat, että pakkaus on vaurioitunut tai avattu.

Viimeisen annoksen käyttämisen jälkeen inhalaattori on hävitettävä. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Bretaris Genuair sisältää**

- Vaikuttava aine on aklidiniumbromidi. Yksi potilaan saama annos sisältää 375 mikrogrammaa aklidiniumbromidia, joka vastaa 322 mikrogrammaa aklidiniumia.
- Muu apuaine on laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Bretaris Genuair -valmiste sisältää laktoosia).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Bretaris Genuair on valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

Genuair-inhalaattorilaite on väriltään valkoinen ja siinä on kiinteä annoslaskuri ja vihreä annostelupainike. Suukappale on peitetty irrotettavalla vihreällä suojakorkilla. Inhalaattori toimitetaan muovipussissa.

Toimitettavat pakkauskoot:

Kotelo, jossa yksi 30 annosta sisältävä inhalaattori.

Kotelo, jossa yksi 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Kotelo, jossa kolme 60 annosta sisältävää inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

Alankomaat

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Covis Pharma Europe B.V.  
Tlf: 80711260

**Malta**

Covis Pharma Europe B.V.  
Tel: 80065149

**Deutschland**

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

**Nederland**

Covis Pharma Europe B.V.  
Tel: 08000270008

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

**Eesti**

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

**Norge**

Covis Pharma Europe B.V.  
Tlf: 80031492

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Covis Pharma Europe B.V.  
Tel.: 0800919353

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Covis Pharma Europe B.V.  
Tel: 1800937485

**Ísland**

Covis Pharma Europe B.V.  
Sími: 8007279

**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

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Käyttöohjeet

Tämä osio sisältää tietoa siitä, miten Genuair-inhalaattoria käytetään. On tärkeää, että luet tämän tiedon, koska Genuair-inhalaattori saattaa toimia eri lailla kuin aikaisemmin käytössäsi olleet inhalaattorit. Jos sinulla on kysymyksiä inhalaattorin käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

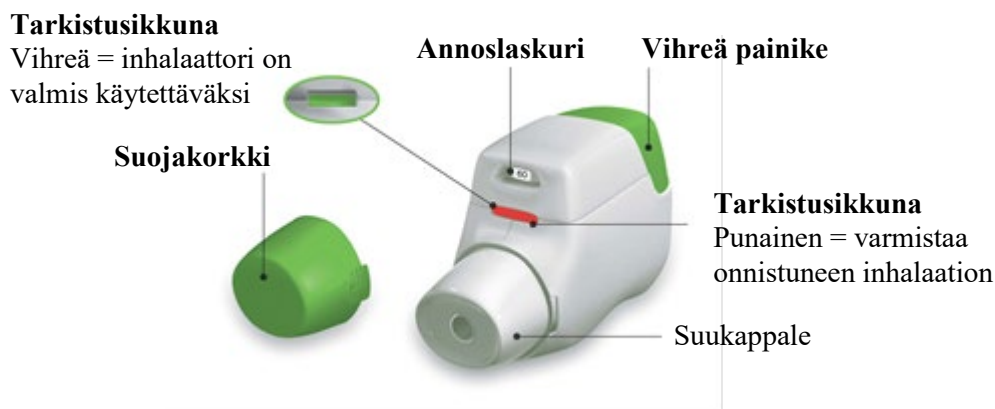
Käyttöohjeet on jaettu seuraaviin osiin:

- Aluksi
- Vaihe 1: Valmistele annos
- Vaihe 2: Lääkevalmisteen inhalointi
- Lisätietoa

### Aluksi

**Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät lääkevalmistetta.**

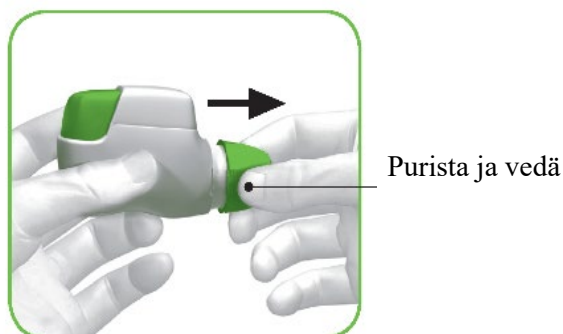
Tutustu Genuair-inhalaattorin osiin.



**Kuva A**

### Ennen käyttöä:

- Repäise suljettu pussi auki ennen ensimmäistä käyttökertaa ja ota inhalaattori pussista. Voit heittää pussin roskeen.
- Älä paina vihreää painiketta ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.
- Poista suojakorkki puristamalla kevyesti sen kummallakin puolella näkyviä nuolia (kuva B).



**Kuva B**



## VAIHE 1: Valmistele annos

1.1 Tarkista suukappaleen aukko ja varmista, ettei mikään tuki suukappaletta (kuva C).

1.2 Tarkista tarkistusikkuna (sen pitäisi olla punainen, kuva C).



**Kuva C**

1.3 Pidä inhalaattori vaakatasossa siten, että suukappale on itseesi päin ja vihreä painike on ylhäällä (kuva D).



**Kuva D**

1.4 Paina vihreä painike kokonaan alas ladataksesi annoksen (kuva E).

Kun painat painikkeen kokonaan alas, tarkistusikkunan väri muuttuu punaisesta vihreäksi.

Varmista, että vihreä painike on ylhäällä. **Älä kallista.**

1.5 Vapauta vihreä painike (kuva F).

Varmista, että vapautat painikkeen, jotta inhalaattori toimii oikein.



**Kuva E**



**Kuva F**

**Pysähdy ja tarkista:**

1.6 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt vihreä (kuva G).

Lääkevalmiste on valmiina inhalaatiota varten.

Siirry vaiheeseen 2: Lääkevalmisteen inhalointi.



**Kuva G**

**Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä punainen painikkeen painamisen jälkeen (kuva H).**



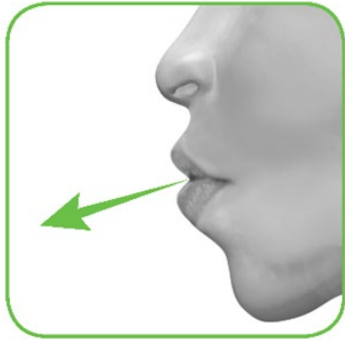
**Kuva H**

Annos ei ole valmis. **Palaa vaiheeseen 1 Valmistele annos ja toista vaiheet 1.1–1.6.**

## **VAIHE 2: Lääkevalmisteen inhalointi**

Lue vaiheet 2.1–2.7 ennen käyttöä. Älä kallista.

2.1 Pidä inhalaattori kaukana suusta ja **hengitä keuhkot tyhjiksi**. Älä koskaan uloshengitä inhalaattoriin (kuva I).



**Kuva I**

2.2 Pidä pää suorassa, aseta suukappale huulten väliin ja sulje huulet tiukasti suukappaleen ympärille (kuva J).

**Älä pidä vihreää painiketta alas painettuna sisäänhengityksen aikana.**



**Kuva J**

2.3 Sisäänhengitä **voimakkaasti ja syvään** suun kautta. Jatka sisäänhengitystä niin kauan kuin mahdollista.

Naksahdus kertoo, että inhaloit oikein. Jatka sisäänhengitystä myös naksahduksen kuulemisen jälkeen niin kauan kuin mahdollista. Kaikki potilaat eivät kuule naksahdusta. Varmista tarkistusikkunasta, että olet inhaloinut oikein.

2.4 Ota inhalaattori pois suusta.

2.5 Pidätä hengitystä niin kauan kuin mahdollista.

2.6 Hengitä hitaasti ulos poispäin inhalaattorista.

Jotkut potilaat saattavat tuntea hiukasmaisen tunteen suussaan tai hiukan makean tai kitkerän maun. Älä ota uutta annosta, vaikka et huomaisi mitään makua tai tuntisi hiukkasia sisäänhengityksen jälkeen.

### **Pysähdy ja tarkista:**

2.7 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt punainen (kuva K). Tämä tarkoittaa, että olet inhaloinut lääkevalmisteen oikein.



Kuva K

**Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä inhalaation jälkeen (kuva L).**



Kuva L

Tämä tarkoittaa, että et ole inhaloinut lääkevalmistetta oikein. **Palaa vaiheeseen 2 Lääkevalmisteen inhalointi ja toista kohdat 2.1–2.7.**

Jos tarkistusikkuna ei vielä kään muutu punaiseksi, olet ehkä unohtanut vapauttaa vihreä painikkeen ennen inhalointia tai et ole hengittänyt sisään tarpeeksi voimakkaasti. Jos näin käy, yritä uudelleen. Varmista, että olet vapauttanut vihreän painikkeen, ja hengitä keuhkot tyhjiksi. Hengitä sitten sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen läpi.

**Ota yhteyttä lääkäriin, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä usean yrityksen jälkeen.**

Laita suojakorkki takaisin suukappaleeseen jokaisen käyttökerran jälkeen (kuva M) estääksesi inhalaattorin altistumisen pölylle tai muille materiaaleille. Sinun on hävitettävä inhalaattori, jos hukkaat suojakorkin.



Kuva M

## Lisätietoa

Mitä sinun on tehtävä, jos vahingossa valmistelet annoksen?

Säilytä inhalaattori niin, että suojakorkki on paikallaan, kunnes on aika ottaa seuraava lääkeannos. Poista sitten suojakorkki ja aloita kohdasta 1.6.

### Kuinka annoslaskuri toimii?

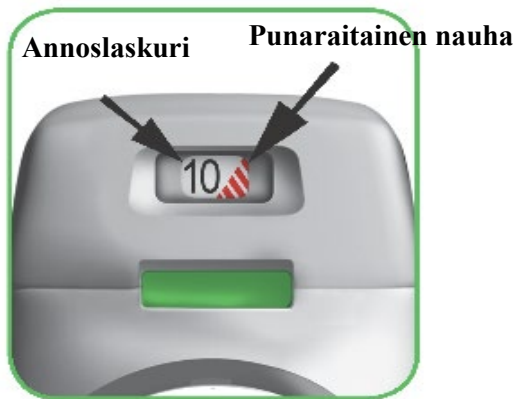
- Annoslaskuri näyttää, kuinka monta annosta inhalaattorissa on jäljellä (kuva N).
- Ensimmäisellä käyttökerralla yksi inhalaattori sisältää vähintään 60 annosta tai vähintään 30 annosta pakkauskoon mukaan.
- Aina kun lataat annoksen painamalla vihreää painiketta, annoslaskuri siirtyy hieman seuraavaa numeroa kohti (50, 40, 30, 20, 10 tai 0).

### Milloin tarvitset uuden inhalaattorin?

Ota uusi inhalaattori käyttöön:

- jos inhalaattori vaikuttaa vaurioituneelta tai jos hukkaat suojakorkin tai
- kun annoslaskuriin ilmestyy punainen nauha; tämä tarkoittaa, että lähestyt viimeistä annosta (kuva N), tai
- jos inhalaattori on tyhjä (kuva O).

**Annoslaskuri siirtyy alaspäin kymmenien välein: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**



**Kuva N**

### Kuinka tiedät, että inhalaattori on tyhjä?

Kun vihreä painike ei enää palaa kokonaan yläasentoon ja se lukittuu keskiasentoon, olet ottanut viimeisen annoksen (kuva O). Vaikka vihreä painike on lukittu, voit kuitenkin ottaa viimeisen annoksen. Sen jälkeen inhalaattoria ei voi enää käyttää ja sinun on otettava käyttöön uusi inhalaattori.



**Kuva O**

### Kuinka puhdistat inhalaattorin?

Älä KOSKAAN käytä vettä inhalaattorin puhdistamiseen, sillä se voi vahingoittaa lääkevalmistetta.

Jos haluat puhdistaa inhalaattorin, voit pyyhkiä suukappaleen ulkopuolelta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä.

#### **LIITE IV**

#### **TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt edellä mainittua lääkevalmistetta (edellä mainittuja lääkevalmisteita) koskevan pakollisen myyntiluvan myöntämisen jälkeisen non-interventionaalisen turvallisuustutkimuksen (PASS) loppuraportista, CHMP:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että aklidinium suurentaa minkä tahansa sydämen rytmihäiriön ja eteisvärinän riskiä LABA-lääkkeisiin ja muihin LAMA-lääkkeisiin verrattuna. Lisäksi tulokset osoittavat, että kiinteäannoksinen yhdistelmähoito aklidiniumilla/formoterolilla suurentaa minkä tahansa sydämen rytmihäiriön ja eteisvärinän riskiä LABA-lääkkeisiin ja muihin LAMA/LABA-yhdistelmiin verrattuna. Näin ollen, ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot PASS-tutkimuksen loppuraportista, PRAC katsoi, että valmistetietoja on tarpeen muuttaa.

CHMP on samaa mieltä PRAC:n tieteellisistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Edellä mainittua lääkevalmistetta (edellä mainittuja lääkevalmisteita) koskevan tutkimuksen tuloksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tämän lääkevalmisteen (näiden lääkevalmisteiden) hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että edellä mainitun lääkevalmisteen (edellä mainittujen lääkevalmisteiden) myyntiluvan (myyntilupien) ehtoja on muutettava.