

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brimica Genuair 340 mikrogrammaa /12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi potilaan saama annos (suukappaleen kautta saatava annos) sisältää 396 mikrogrammaa aklidiniumbromidia (joka vastaa 340 mikrogrammaa aklidiniumia) ja 11,8 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tämä vastaa mitattuna annoksena 400 mikrogrammaa aklidiniumbromidia (joka vastaa 343 mikrogrammaa aklidiniumia) ja mitattuna annoksena 12 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi potilaan saama annos sisältää noin 11 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen tai liki valkoinen jauhe valkoisessa inhalaattorissa, jossa on kiinteä annoslaskuri ja oranssi annostelupainike.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Brimica Genuair -valmiste on tarkoitettu aikuispotilaiden keuhkohtaumataudin (COPD) bronkodilatoivaksi ylläpitohoidoksi oireiden lievittämiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi inhalaatio kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos annoksen ottaminen unohtuu, annos tulee ottaa mahdollisimman pian ja seuraava annos tulee ottaa tavalliseen annoksen ottamisaikaan. Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa korvaamaan unohtunut kerta-annos.

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 Brimica Genuair -valmistetta lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) keuhkohtaumataudin hoidossa.

Antotapa

Inhaloitava.

Potilaat tulee ohjeistaa käyttämään valmistetta oikein, koska Genuair-inhalaattori saattaa toimia eri lailla kuin aikaisemmin potilaalla käytössä olleet inhalaattorit. On tärkeää ohjeistaa potilasta lukemaan pakkausselosteessa olevat käyttöohjeet huolellisesti.

Ennen ensimmäistä käyttökertaa sinetöity suojapussi revitään auki ja inhalaattori otetaan suojapussista. Suojapussi ja kuivausainetta sisältävä pussi hävitetään.

Käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Brimica Genuair -valmistetta ei pidä käyttää astman hoitoon; kliinisiä tutkimuksia Brimica Genuair -valmisteen käytöstä astman hoidossa ei ole tehty.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Suositteluja Brimica Genuair -annoksia käyttävissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu paradoksaalista bronkospasmia. Paradoksaalista bronkospasmia on kuitenkin havaittu muiden inhalaatiohoitojen yhteydessä. Jos näin tapahtuu, lääkehoito on lopetettava ja harkittava muita hoitoja.

Ei akuutin tilan hoitoon

Brimica Genuair -valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmiepisodien hoitoon.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

β_2 -adrenergiset agonistit saattavat kohottaa sykettä ja verenpainetta sekä aiheuttaa osalle potilaista muutoksia sydänsähkökäyrässä (EKG), kuten T-aallon madaltumista, ST-välin laskua ja QTc-ajan pidentymistä. Jos tämänkaltaisia vaikutuksia esiintyy, hoito on ehkä keskeytettävä. Pitkävaikutteisten β_2 -adrenergisten agonistien käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla tiedetään olleen QTc-ajan pidentymistä tai joita on hoidettu lääkevalmisteilla, jotka vaikuttavat QTc-aikaan (ks. kohta 4.5).

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

Systeemiset vaikutukset

Brimica Genuair -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, kouristuksia aiheuttava sairaus, tyreotoksikoosi ja feokromosytooma (lisämunuaisydinkasvain).

Suurilla β_2 -adrenergisten agonistien annoksilla saattaa ilmetä hyperglykeemisiä ja hypokaleemisia aineenvaihdunnan muutoksia. Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa havaittujen Brimica Genuair -valmisteen aiheuttamien huomattavien veren glukoosipitoisuuksien nousujen esiintyminen oli vähäistä (0,1 %) ja lumelääkettä vastaava. Hypokalemia on tavallisesti ohimenevä eikä vaadi korvaushoitoa. Vaikeaa keuhkohtaumatautiä sairastavilla potilailla hypokalemia saattaa pahentua hypoksian ja samanaikaisen hoidon vuoksi (ks. kohta 4.5). Hypokalemia suurentaa alttiutta sydämen rytmihäiriöille.

Antikolinergisen vaikutuksensa vuoksi Brimica Genuair -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on oireista eturauhasen liikakasvua, virtsaumpi tai ahdaskulmaglaukooma (vaikka valmisteen suora kosketus silmiin on hyvin epätodennäköistä). Suun kuivuminen, jota on havaittu antikolinergisen hoidon yhteydessä, saattaa pitkään jatkuessaan aiheuttaa kariesta.

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

Keuhkohtaumataudin hoitoon käytetyt lääkkeet

Brimica Genuair -valmisteen samanaikaista käyttöä muiden antikolinergisten lääkkeiden ja/tai pitkävaikutteista β_2 -adrenergista agonistia sisältävien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu eikä niiden samanaikaista käyttöä siksi suositella.

Vaikka virallisia *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Brimica Genuair -valmisteella, sitä on käytetty samanaikaisesti muiden keuhkohtaumataudin hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa, mm. lyhytvaikutteiset β_2 -adrenergiset bronkodilaattorit, metyyliksantiinit ja oraaliset ja inhaloitavat steroidit, ilman kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista.

Hypokalemian hoito

Samanaikainen hoito metyyliksantiinin johdannaisilla, steroideilla tai kaliumia säästämättömillä diureeteilla saattaa pahentaa β_2 -adrenergisten agonistien aiheuttamaa mahdollista hypokalemiaa, minkä vuoksi näiden valmisteiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat heikentää β_2 -adrenergisten agonistien vaikutusta tai toimia näiden vastavaikuttajina. Jos beetasalpaajien (mukaan lukien silmätipat) käyttö on tarpeen, suositellaan kardioselektiivisiä beetasalpaajia, joiden käytössä on silti noudatettava varovaisuutta.

Muut farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Brimica Genuair -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joita hoidetaan lääkkeillä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, kuten monoamiinioksidaasin estäjillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä, antihistamiineilla tai makrolideilla, jotka saattavat tehostaa formoterolin (Brimica Genuairin ainesosa) vaikutusta kardiovaskulaarijärjestelmään. Lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, lisäävät kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä.

Metaboliset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten perusteella aklidiniumin tai sen metaboliittien ei odoteta terapeuttisella annoksella aiheuttavan yhteisvaikutuksia P-glykoproteiinin (P-gp) substraattien tai sytokromi P450:n (CYP450) entsyymien ja esteraasien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Formoteroli ei estä CYP450-entsyymejä terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Brimica Genuair -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu sikiötoksisuutta vain annostasoilla, jotka ovat ihmisen aklidiniumin enimmäisannoksia paljon suurempia ja haittavaikutuksia lisääntymistutkimuksissa, joissa formoterolia käytettiin erittäin suurilla systeemisillä annostasoilla (ks. kohta 5.3).

Raskauden aikana Brimica Genuair -valmistetta tulee käyttää vain, jos odotettavan hyödyn arvioidaan ylittävän mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö aklidinium (ja/tai sen metaboliitit) tai formoteroli ihmisen rintamaitoon. Koska rotilla tehdyissä eläinkokeissa maitoon on erittynyt pieniä määriä aklidiniumia (ja/tai sen metaboliitteja) ja formoterolia, tulee Brimica Genuair -valmisteen käyttöä imettäville naisille harkita vain, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollisesti lapsen kohdistuva riski.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa rotilla on havaittu pientä hedelmällisyyden heikkenemistä vain annostasoilla, jotka ovat ihmisen aklidiniumin ja formoterolin enimmäisannoksia paljon suurempia (ks. kohta 5.3). On kuitenkin epätodennäköistä, että Brimica Genuair vaikuttaa ihmisen hedelmällisyyteen suositeltuina annoksina.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Brimica Genuair -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Näön hämärtyminen tai huimauksen esiintyminen saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili perustuu Brimica Genuair -valmisteesta ja sen yksittäisistä ainesosista saatuihin kokemuksiin.

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Turvallisuustieto käsittää Brimica Genuair -valmisteen käytön kliinisissä tutkimuksissa suositellulla terapeuttisella annoksella 12 kuukauteen saakka ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiset havainnot.

Brimica Genuair -valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin yksittäisten lääkeaineiden aiheuttamat haittavaikutukset. Koska Brimica Genuair sisältää aklidiniumia ja formoterolia, kumpaankin lääkeaineeseen liittyvien haittavaikutusten tyyppi ja vaikeusaste on odotettavissa myös Brimica Genuair -valmistetta käytettäessä.

Yleisimmin ilmoitettuja Brimica Genuair -hoidon yhteydessä ilmenneitä haittavaikutuksia ovat nenänielun tulehdus (7,9 %) ja päänsärky (6,8 %).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Brimica Genuair -valmisteen kliininen kehitysohjelma suoritettiin potilailla, joilla oli keskivaikkea tai vaikea keuhkoastma. Yhteensä 1 222 potilasta hoidettiin Brimica Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa valmistella. Lääkkeen haittavaikutusten esiintyvyys perustuu vakioimattomiin haittavaikutusten ilmaantuvuuksiin, jotka havaittiin Brimica Genuair 340 mikrogrammaa /12 mikrogrammaa -valmistella vähintään kuusi kuukautta kestäneiden, satunnaistettujen, lumelääkekontrolloitujen vaiheen III kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä tai valmisteen yksittäisistä vaikuttavista aineista saatuihin kokemuksiin tai markkinoille tulon jälkeisten tutkimusten tuloksiin.

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti: 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 arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Suosittelut termit	Yleisyys
Infektiot	Nenänielun tulehdus Virtsatieinfektio Sinuiitti Hampaan märkäpesäke	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Harvinainen
	Angioedeema Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Melko harvinainen
	Hyperglykemia	Melko harvinainen
Psykkiset häiriöt	Unettomuus Ahdistuneisuus	Yleinen
	Kiihtyneisyys	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky Huimaus Vapina	Yleinen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Hämärtynyt näkö	Melko harvinainen
Sydän	Sydämen rytmihäiriöt, mukaan lukien eteisvärinä ja paroksysmaalinen takykardia Takykardia Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QTc-aika Sydämentykytys Angina pectoris	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
	Dysfonia	Melko harvinainen

	Kurkun ärtyminen	
	Bronkospasmi mukaan lukien paradoksaalinen bronkospasmi	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Suun kuivuminen	Yleinen
	Stomatiitti	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Kutina	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky Lihasspasmit	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi	Melko harvinainen
Tutkimukset	Kohonnut veren kreatiinikinaasi	Yleinen
	Kohonnut verenpaine	Melko harvinainen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Brimica Genuair -valmisteen yliannostuksen hallinnasta on vain niukasti näyttöä. Suuret Brimica Genuair -annokset saattavat aiheuttaa voimistuneita antikolinergisia ja/tai β_2 -adrenergisia löydöksiä ja oireita, joista yleisimpiin kuuluvat näön hämärtyminen, suun kuivuminen, pahoinvointi, lihasspasmit, vapina, päänsärky, sydämentykytykset ja kohonnut verenpaine.

Brimica Genuair -valmisteen käyttö tulee keskeyttää yliannostustapauksessa. Tuki- tai oireenmukainen hoito on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina antikolinergien kanssa, ATC-koodi: R03AL05.

Vaikutusmekanismi

Brimica Genuair sisältää kahta keuhkoputkia avaavaa lääkeainetta; aklidinium on pitkävaikutteinen muskariiniantagonisti (tunnetaan myös nimellä antikolinergi), ja formoteroli on pitkävaikutteinen β_2 -adrenerginen agonisti. Näiden eri vaikutusmekanismilla toimivien aineiden yhdistelmän tuloksena saadaan suurempi teho verrattuna jompaankumpaan lääkeaineeseen yksinään. Keuhkojen keskeisten ja ääreisilmateiden muskariinireseptori- ja β_2 -adrenoreseptoritiheyden eron vuoksi muskariiniantagonistit ovat tehokkaampia rentouttamaan keskeisiä ilmateitä, kun taas β_2 -adrenergiset agonistit rentouttavat ääreisilmateitä tehokkaammin; sekä keskeisten että ääreisilmateiden rentouttaminen yhdistelmä-lääkityksellä voi selittää suotuisan vaikutuksen keuhkojen toimintaan. Lisätietoja näistä kahdesta lääkeaineesta kerrotaan alla.

Aklidinium on kompetitiivinen, selektiivinen muskariinireseptoriantagonisti, jonka viipymä M_3 -reseptoreissa on pidempi kuin M_2 -reseptoreissa. M_3 -reseptorit välittävät hengitysteiden sileän lihaksen supistumista. Inhaloitu aklidiniumbromidi vaikuttaa keuhkoissa paikallisesti estäen hengitysteiden sileän lihaksen M_3 -reseptoreita ja saaden aikaan bronkodilataation. Aklidiniumin on myös osoitettu tuottavan keuhkohtaumatautiä sairastaville potilaille hyötyä oireiden vähenemisenä, parantuneena tautikohtaisena terveystilana, pahenemisvaiheiden vähentymisenä ja parantuneena liikuntakestävyytensä. Aklidiniumbromidi hajoaa plasmassa nopeasti, ja sen vuoksi systeemiset antikolinergiset haittavaikutukset ovat vähäisiä.

Formoteroli on voimakas, selektiivinen β_2 -adrenergisen reseptorin agonisti. Keuhkoputkia laajentava vaikutus aiheutuu suorasta hengitysteiden sileän lihaksen relaksaatiovaikutuksesta, joka puolestaan johtuu syklisen AMP:n lisääntymisestä adenylattisyklaasin aktivaation kautta. Keuhkotoimintaa parantavan vaikutuksensa lisäksi formoterolin on osoitettu lievittävän keuhkohtaumataudin oireita ja kohentavan sitä sairastavien potilaiden elämänlaatua.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimukset valmisteen kliinisestä tehosta osoittivat, että Brimica Genuair paransi kliinisesti merkitsevästi keuhkojen toimintaa (mitattuna uloshengityksen sekuntikapasiteettina, FEV₁) 12 tunnin ajan lääkkeen ottamisesta.

Brimica Genuairin vaikutus alkoi nopeasti 5 minuutissa ensimmäisestä inhaloidusta annoksesta verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,0001$). Brimica Genuairin vaikutuksen alkaminen oli verrattavissa 12 mikrogrammaan nopeavaikutteista β_2 -agonistia formoterolia. Keuhkoputkia avaava enimmäisvaikutus (FEV₁:n huippuarvo) verrattuna lähtötasoon oli nähtävissä päivästä yksi alkaen (304 ml) ja säilyi kuusi kuukautta kestäneen hoitajakson ajan (326 ml).

Sydämen elektrofysiologia

Noin 4 000 keuhkohtaumatautipotilaalla suoritetuissa, 6-12 kuukautta kestäneissä Brimica Genuair -hoitoa arvioivissa vaiheen III tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vaikutuksia EKG-parametreihin (mukaan lukien QT-aika) verrattuna aklidiniumiin, formoteroliin ja lumelääkkeeseen. Brimica Genuair -hoidolla ei havaittu olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta sydämen rytmiin 551 potilaalla (joista 114 sai Brimica Genuair -valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa) 24 tunnin Holter-seurannassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III kliiniseen kehitysohjelmaan kuului noin 4 000 kliinisen keuhkohtaumatautidiagnoosin saanutta potilasta, ja ohjelma koostui kahdesta kuusi kuukautta kestäneestä satunnaistetusta, lumelääke- ja aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta (ACLIFORM-COPD ja AUGMENT), AUGMENT-tutkimuksen kuusi kuukautta kestäneestä jatkotutkimuksesta ja näiden lisäksi yhdestä 12 kuukautta kestäneestä satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta. Näiden tutkimusten aikana potilaat saivat jatkaa vakiintunutta hoitoaan inhaloitavilla kortikosteroideilla, pieniannoksilla suun kautta otettavilla kortikosteroideilla, happihoidoilla (jos alle 15 h/vrk) tai metyyliksantiineilla ja saivat käyttää salbutamolia kohtauslääkkeenä.

Tehoa arvioitiin mittaamalla keuhkojen toimintaa sekä oireenmukaisten hoitotulosten, tautikohtaisen terveydentilan, kohtauslääkityksen ja pahenemisvaiheiden ilmaantumisen perusteella. Pitkän aikavälin turvallisuustutkimuksissa Brimica Genuair teho säilyi ilman merkkejä takyfylaksista, kun hoito on kestänyt yli vuoden.

Vaikutus keuhkojen toimintaan

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettuna Brimica Genuair 340/12 mikrogrammaa paransi kliinisesti merkitsevästi keuhkotoimintaa (FEV₁-arvolla, nopealla vitaalikapasiteetilla ja sisäänhengityskapasiteetilla arvioituna) verrattuna lumelääkkeeseen. Vaiheen III tutkimuksissa nähtiin kliinisesti merkitsevä bronkodilatoiva vaikutus 5 minuutissa ensimmäisestä annoksesta ja vaikutus säilyi annosjaksojen välillä. Vaikutus säilyi kuusi kuukautta ja yhden vuoden kestäneiden vaiheen III tutkimusten ajan.

FEV₁ yksi tunti annoksen jälkeen ja FEV₁-jäännösarvo (verrattuna 400 mikrogrammaan aklidiniumia ja 12 mikrogrammaan formoterolia, vastaavasti) määriteltiin ensisijaisiksi päätetapahtumiksi molemmissa kuusi kuukautta kestäneissä vaiheen III pivotaalitutkimuksissa, joilla osoitettiin Brimica Genuair -valmisteen formoterolin ja aklidiniumin keuhkoputkia avaava vaikutus.

ACLIFORM-COPD-tutkimuksessa Brimica Genuair paransi FEV₁-arvoa yksi tunti annoksen jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen (299 ml) ja aklidiniumiin (125 ml) (kumpikin $p < 0,0001$) sekä paransi FEV₁-jäännösarvoa verrattuna lumelääkkeeseen (143 ml) ja formoteroliin (85 ml) (kumpikin $p < 0,0001$). AUGMENT-tutkimuksessa Brimica Genuair paransi FEV₁-arvoa yksi tunti annoksen jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen (284 ml) ja aklidiniumiin (108 ml) (kumpikin $p < 0,0001$) sekä paransi FEV₁-jäännösarvoa verrattuna lumelääkkeeseen (130 ml) ja formoteroliin (45 ml) ($p < 0,01$).

Oireiden lievitys ja tautikohtainen terveydentila

Hengenahdistus ja muut symptomaattiset muutokset:

Brimica Genuair lievensi potilaiden hengenahdistusta kliinisesti merkitsevästi (Transition Dyspnoea -indeksi [TDI] perusteella arvioituna). 6 kuukauden kohdalla todettiin TDI-pisteytyksen parantuminen 1,29 yksiköllä lumelääkkeeseen verrattuna ACLIFORM-COPD-tutkimuksessa ($p < 0,0001$) ja 1,44 yksiköllä AUGMENT-tutkimuksessa ($p < 0,0001$). Kliinisesti merkitsevän TDI-pisteytyksen paranemisen (määritelmänä nousu vähintään yhdellä yksiköllä) lähtötasoon nähden saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli suurempi Brimica Genuair -valmistetta käyttäneillä kuin lumelääkettä käyttäneillä ACLIFORM-COPD -tutkimuksessa (64,8 % verrattuna 45,5 %:iin, $p < 0,001$) ja AUGMENT-tutkimuksessa (58,1 % verrattuna 36,6 %:iin, $p < 0,0001$).

Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyn analyysin perusteella Brimica Genuair -valmisteen käytön todettiin liittyvän tilastollisesti merkitsevästi enemmän parantuneeseen TDI-yhteispisteytykseen verrattuna aklidiniumiin (0,4 yksikköä, $p = 0,016$) tai formoteroliin (0,5 yksikköä, $p = 0,009$). Tämän lisäksi suuremmalla osalla Brimica Genuair -valmistetta saaneista potilaista ilmeni kliinisesti merkitsevä paraneminen TDI-yhteispisteytyssä verrattuna joko aklidiniumiin (61,9 % verrattuna arvoon 55,7 %; $p = 0,056$) tai formoteroliin (61,9 % verrattuna arvoon 57,0 %; $p = 0,100$).

Brimica Genuair lievensi keuhkohtaumataudin päiväsaikaan ilmeneviä oireita, kuten 'hengenahdistus', 'rinnassa tuntuvat oireet' ja 'yskä ja yskös', (arvioituna hoitotehoa mittaavalla

E-RS-kyselyllä) sekä yöaikaisia ja varhaisen aamun oireita ja varhaisen aamun toimia rajoittavia oireita verrattuna lumelääkkeeseen, aklidiniumiin ja formoteroliin, mutta oireiden lievittyminen ei aina ollut tilastollisesti merkitsevää. Aklidiniumi/formoteroli ei vähentänyt tilastollisesti merkitsevästi keuhkohtaumataudista johtuvia yöaikaisia heräämisiä verrattuna lumelääkkeeseen tai formoteroliin.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu:

Brimica Genuair paransi tautikohtaista terveydentilaa (St. George's Respiratory -kyselylomakkeella [SGRQ] arvioituna) AUGMENT-tutkimuksessa, jossa SGRQ-pistetys parani -4,34 yksiköllä verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,0001$). Kliinisesti merkitsevän kohentumisen SGRQ-pisteityksessä lähtötasoon nähden (määritelmänä nousu vähintään 4 yksiköllä) saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus AUGMENT-tutkimuksessa oli suurempi Brimica Genuair -valmistetta käyttäneillä (58,2 %) verrattuna lumelääkkeeseen (38,7 %, $p < 0,001$). ACLIFORM-COPD -tutkimuksessa havaittiin vain pieni lasku verrattuna lumelääkkeeseen ennakoitua suuremman lumelääkevasteen vuoksi ($p = 0,598$). Kliinisesti merkitsevän kohennuksen lähtötasoon nähden saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli 55,3 % Brimica Genuair -valmistetta käyttäneillä ja 53,2 % lumelääkettä käyttäneillä ($p = 0,669$).

Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä Brimica Genuair paransi SGRQ-kokonaispisteitystä enemmän verrattuna formoteroliin (-1,7 yksikköä; $p = 0,018$) tai aklidiniumiin (-0,79 yksikköä, $p = 0,273$). Tämän lisäksi suuremmalla osalla Brimica Genuairia saaneista potilaista saatiin kliinisesti merkitsevä paraneminen SGRQ-yhteispisteityksessä verrattuna joko aklidiniumiin (56,6 % verrattuna arvoon 53,9 %; $p = 0,603$), tai formoteroliin (56,6 % verrattuna arvoon 52,2 %; $p = 0,270$).

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen

Kahden kuusi kuukautta kestäneen vaiheen III tutkimuksen yhdistetyt analyysit osoittivat tilastollisesti merkitsevän, 29 % suuruisen, keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden (vaativat antibiootti- tai kortikosteroidihoitoa tai johtivat sairaalahoitoon) vähenemisen Brimica Genuair -valmistetta käytettäessä verrattuna lumelääkkeeseen (arvot potilasta ja vuotta kohti: 0,29 Brimica Genuair -ryhmässä ja 0,42 lumelääkeryhmässä, $p = 0,036$).

Tämän lisäksi aika ensimmäiseen keskivaikeaan tai vaikeaan pahenemisvaiheeseen piteni tilastollisesti merkitsevästi Brimica Genuairia käytettäessä verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde = 0,70; $p = 0,027$).

Kohtauslääkkeen käyttö

Brimica Genuair vähensi kohtauslääkkeen käyttötarvetta kuuden kuukauden aikana verrattuna lumelääkkeeseen (0,9 henkäyksellä/vrk [$p < 0,0001$]), aklidiniumiin (0,4 henkäyksellä/vrk [$p < 0,001$]) ja formoteroliin (0,2 henkäyksellä/vrk [$p = 0,062$]).

Keuhkotilavuudet, liikuntakestävyys ja fyysinen aktiivisuus

Brimica Genuair -valmisteen vaikutusta keuhkotilavuuksiin, liikuntakestävyyteen ja fyysiseen aktiivisuuteen tutkittiin 8 viikon mittaisessa rinnakkaisryhmillä toteutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa keuhkoastmatautia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee hyperinflaatiota (toiminnallinen jäännöstilavuus [FRC] > 120 %).

4 viikon hoidon jälkeen todettiin viitteitä siitä, että Brimica Genuair paransi lumelääkkeeseen verrattuna aamulla ennen lääkannoksen ottamista mitattua toiminnallista jäännöstilavuutta (trough) lähtötilanteesta (ensisijainen päätemuuttuja), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($-0,125$ l; 95 %:n luottamusväli = $(-0,259, 0,010)$; $p = 0,069^*$). Brimica Genuair paransi 2–3 tunnin kuluttua annoksen saamisesta mitattuja keuhkotilavuuksia lumelääkkeeseen verrattuna (toiminnallinen jäännöstilavuus = $-0,366$ l [95 %:n luottamusväli = $-0,515, -0,216$; $p < 0,0001$]; jäännöstilavuus = $-0,465$ l [95 %:n luottamusväli = $-0,648, -0,281$; $p < 0,0001$] ja sisäänhengityskapasiteetti = $0,293$ l [95 %:n luottamusväli = $0,208, 0,378$; $p < 0,0001$]).

8 viikon hoidon jälkeen Brimica Genuair oli parantanut myös liikuntakestävyysaikaa lumelääkkeeseen nähden (55 sekuntia [95 %:n luottamusväli = $5,6, 104,8$; $p = 0,0292$]; lähtötilanne: 456 sekuntia).

4 viikon hoidon jälkeen Brimica Genuair oli parantanut päivittäistä askelmäärää lumelääkkeeseen verrattuna (731 askelta/vrk; 95 %:n luottamusväli = $279, 1181$; $p = 0,0016$) ja vähentänyt passiivisten potilaiden (< 6000 askelta vuorokaudessa) prosentuaalista osuutta (40,8 % verrattuna 54,5 %:iin; $p < 0,0001$). Brimica Genuair -hoitoa saaneilla potilailla PROactive-kokoaispistemäärissä havaittiin parannuksia lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0002$).

Molempien hoitoryhmien potilaat noudattivat lisäksi 4 viikon ajan liikuntakäyttämistä muuttavaa ohjelmaa. Päivittäisten askelten määrä säilyi Brimica Genuair -hoitoryhmässä ennallaan aikaansaaden hoitovaikutuksen lumelääkeryhmään verrattuna (510 askelta/vrk ($p = 0,1588$)). Lisäpassiivisten potilaiden (< 6000 askelta vuorokaudessa) prosentuaalinen osuus pieneni (41,5 % verrattuna 50,4 %:iin; $p = 0,1134$).

*Ensisijaisen päätemuuttujan suhteen ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä, joten kaikki toissijaisten päätemuuttujien p-arvot testataan nimellisellä merkitsevyystasolla 0,05, eikä varsinaista tilastollista päättelyä voida tehdä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Brimica Genuair -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasalaryhmien keuhkoastmatautien hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun aklidinium ja formoteroli annettiin yhdessä inhalaationa, kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa ei esiintynyt relevantteja eroja verrattuna siihen, mitä havaittiin kummankin lääkeaineen annossa erikseen.

Imeytyminen

Yhden Brimica Genuair 340/12 mikrogrammaa -inhalaatioannoksen jälkeen aklidinium ja formoteroli imeytyivät nopeasti plasmassa ja huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä 5 minuutin kuluessa inhalaatiosta ja keuhkohtaumapotilaiden elimistössä 24 minuutissa. Aklidiniumin ja formoterolin vakaan tilan huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin inhalaation jälkeen 5 minuutissa (Brimica Genuair -valmistetta kahdesti vuorokaudessa 5 päivän ajan) keuhkohtaumapotilailla. Huippupitoisuudet olivat 128 pg/ml (aklidinium) ja 17 pg/ml (formoteroli).

Jakautuminen

Genuair-inhalaattorin kautta inhaloidun aklidiniumin kokonaiskulkeutuma keuhkoihin on keskimäärin 30 % mitatusta annoksesta. Aklidiniumia 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 15-prosenttisesti. Pääasiallinen aklidiniumia sitova plasman proteiini on albumiini.

61–64 % formoterolista sitoutuu plasman proteiineihin (34 % sitoutuu pääasiallisesti albumiiniin). Terapeuttisten annosten pitoisuusalueilla ei saavuteta sitoutumispaikkojen kyllästymistä.

Biotransformaatio

Aklidinium hydrolysoituu nopeasti ja kattavasti sen farmakologisesti inaktiivisiksi alkoholi- ja karboksyylihappojohdannaisiksi. Happometaboliitin tasot plasmassa ovat noin 100-kertaisia alkoholimetaboliittien tasoihin sekä inhalaatiosta saatavaan muuttumattomaan vaikuttavaan aineeseen verrattuna. Hydrolysoituminen tapahtuu sekä kemiallisesti (ei-entsymaattisesti) että entsymaattisesti esteraasien kautta. Butyryylikoliiniesteraasi on pääasiallinen esteraasi hydrolysoitumisessa. Inhaloidun aklidiniumin pieni absoluuttinen hyötyosuus (< 5 %) johtuu siitä, että keuhkoihin kertynyt tai nieltä aklidinium hydrolysoituu perusteellisesti systeemisesti ja presysteemisesti. CYP450-entsyymien kautta tapahtuvalla biotransformaatiolla on vähäinen osuus aklidiniumin metabolisessa kokonaispuhdistumassa. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina annoksina aklidinium 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 aklidinium ja sen metaboliitit eivät ole P-glykoproteiinin substraatteja tai estäjiä.

Formoteroli poistuu pääasiallisesti aineenvaihdunnan kautta. Päämetaboliareitti on suora glukuronisaatio, ja lisämetaboliareitti on O-demetylaatio, jota seuraa glukuronidin konjugaatio. Sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 ja CYP2A6 osallistuvat formoterolin O-demetylaatioon. Formoteroli ei estä CYP450-entsyymejä terapeuttisesti oleellisilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Brimica Genuair 340/12 mikrogrammaa -inhalaatioannoksen antamisen jälkeen, kun plasmanäytteitä otettiin 24 tunnin ajan annoksen antamisesta, aklidiniumbromidin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 11–33 tuntia ja formoterolin 12–18 tuntia.

Sekä aklidiniumilla että formoterolilla havaitut keskimääräiset efektiiviset puoliintumisaikat* (akkumulaatiosuhteen perusteella) ovat noin 10 tuntia.

**Puoliintumisaika, joka vastaa valmisteen akkumulaatiota ja perustuu tiedossa olevaa annosta käyttämällä toteutettuun hoitoon.*

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

Terveiden tutkimushenkilöiden ja keuhkoastmatautipotilaiden inhaloitua 200 mikrogrammaa tai 400 mikrogrammaa aklidiniumia oli virtsaan erittyneen muuttumattoman aklidiniumin määrä hyvin vähäinen, noin 0,1 % annetusta annoksesta. Tämä viittaa siihen, että munuaispuhdistumalla on vähäinen osuus aklidiniumin plasman kokonaispuhdistumassa.

Suurin osa formoteroliannoksesta metaboloituu maksassa ja eliminoiduu munuaisten kautta. Inhaloinnin jälkeen 6-9 % formoteroliannoksesta erittyy muuttumattomana tai suorina formoterolin konjugaatteina virtsaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmällä ei ole suoritettu iäkkäillä potilailla. Koska aklidiniumin tai formoterolin annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmän annoksen muuttaminen potilaille ei myöskään ole tarpeen.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tietoja aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmän erityisestä käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska aklidiniumin tai formoterolin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei myöskään ole tarpeen.

Rotu

Toistuvien Brimica Genuair 340/12 mikrogrammaa -inhalaatioiden jälkeen AUC-arvoilla mitatut systeemiset aklidinium- ja formoterolialtistukset olivat japanilaisilla ja valkoihoisilla potilailla yhtä suuret.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten, aklidiniumilla ja formoterolilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Prekliinisissä tutkimuksissa aklidiniumin havaittiin lisääntymistoksisuutta (sikiötoksiset vaikutukset) ja vaikutusta hedelmällisyyteen (lievä lasku hedelmöitymisluvussa ja keltarauhasten määrässä sekä munasolun kiinnittymistä edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja) vain ihmisen enimmäisannoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla. Kliinisen käytön kannalta niiden merkitys on siten vähäinen.

Suuret systeemiset formoteroliannokset heikensivät hedelmällisyyttä (kiinnittyneen munasolun keskenmeno) rotilla, heikensivät aikaista syntymänjälkeistä eloonjääntä ja pienensivät syntymäpainoa. Kohdun leiomyomien esiintymistiheydessä havaittiin pieni kasvu rotilla ja hiirillä; tämä katsotaan luokkavaikutukseksi jyrsijöillä, joita on altistettu pitkään suurille β_2 -adrenoreseptoriantagonistiannoksille.

Prekliinisissä aklidiniumin/formoterolin vaikutuksia kardiovaskulaarisiin parametreihin arvioivissa tutkimuksissa havaittiin nopeutunutta sydämensykeä ja rytmihäiriöitä vain ihmisen enimmäisannoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla. Kliinisen käytön kannalta niiden merkitys on siten vähäinen. Nämä vaikutukset ovat tunnettuja, voimistuneita β_2 -agonistien farmakologisia vasteita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytettävä 60 päivän aikana suoja pussin avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä Genuair-inhalaattori suljetussa suoja pussissa, kunnes aloitat lääkkeen käytön.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Genuair-inhalaattori on useista osista koostuva laite, joka on valmistettu muovista (polykarbonaatista, akryylinitriilibutadieenistyyreenistä, polyasetaalista, polybuteenitereftalaatista, polypropeenista, polystyreenistä) ja ruostumattomasta teräksestä. Se on väriltään valkoinen ja siinä on kiinteä annoslaskuri ja oranssi annostelupainike. Suukappale on peitetty irrotettavalla oranssinvärisellä suojakorkilla. Inhalaattori toimitetaan sinetöidyssä, alumiinifoliosta valmistetussa suoja pussissa, jossa on silikageelikuivausainetta sisältävä pussi.

Pakkaus, jossa on yksi 30 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on yksi 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on 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

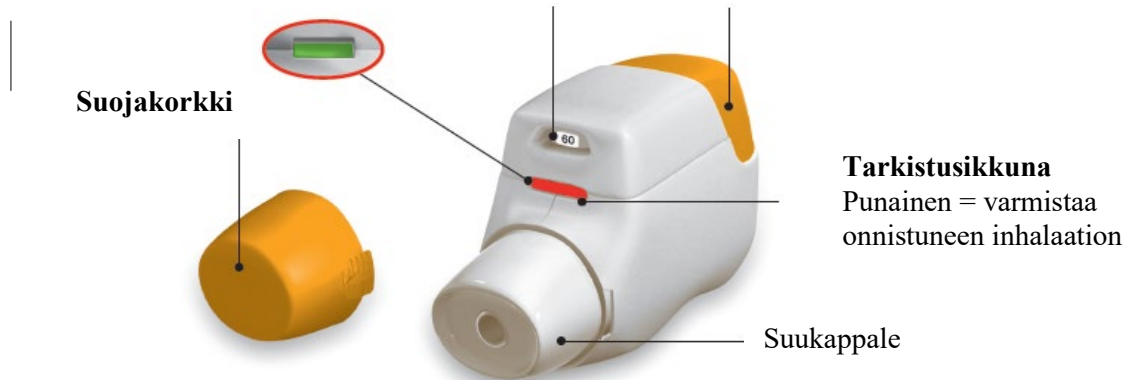
Aluksi:

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät lääkevalmistetta.

Tutustu Genuair-inhalaattorin osiin.

Tarkistusikkuna

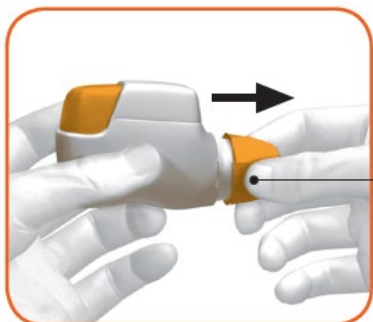
Vihreä = inhalaattori
on valmis käytettäväksi

Annoslaskuri**Oranssi painike**

Kuva A

Ennen käyttöä:

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



Purista ja vedä

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 oranssi painike on ylhäällä (kuva D).



Kuva D

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

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

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

- 1.5 Vapauta oranssi 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).



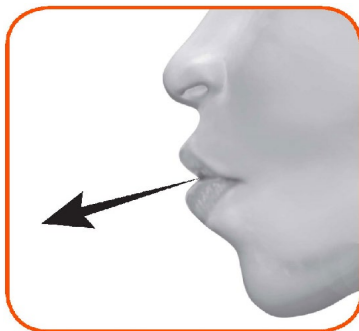
Kuva H

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 oranssia 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).



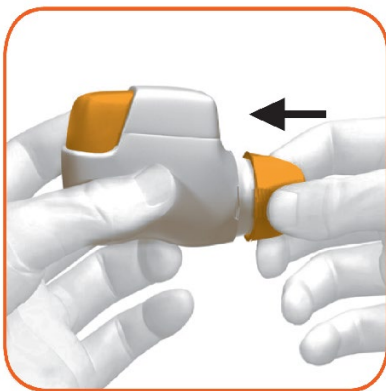
Kuva L

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

Jos tarkistusikkuna ei vielä muutu punaiseksi, olet ehkä unohtanut vapauttaa oranssin painikkeen ennen inhalointia tai et ole hengittänyt sisään tarpeeksi voimakkaasti. Jos näin käy, yritä uudelleen. Varmista, että olet vapauttanut oranssin 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 oranssia 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 oranssi painike ei enää palaa kokonaan yläasentoon ja se lukittuu keskiasentoon, olet ottanut viimeisen annoksen (kuva O). Vaikka oranssi 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 suokappaleen ulkopuolelta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/963/001
EU/1/14/963/002
EU/1/14/963/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. elokuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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 TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset 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

Brimica Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
aklidiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi potilaan saama annos sisältää 396 mikrogrammaa aklidiniumbromidia (joka vastaa 340 mikrogrammaa aklidiniumia) ja 11,8 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe
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.
Inhalaationa.

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 60 päivän aikana suojaussin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä Genuair-inhalaattori sinetöidyssä suojaussissa, 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/1/14/963/001 1 inhalaattori, jossa 60 annosta
EU/1/14/963/002 3 inhalaattoria, joissa jokaisessa 60 annosta
EU/1/14/963/003 1 inhalaattori, jossa 30 annosta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

brimica genuair

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINISUOJAPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brimica Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
aklidiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Covis (Covis logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä 60 päivän aikana suojapussin avaamisesta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Pidä Genuair-inhalaattori sinetöidyssä suojapussissa, kunnes aloitat sen käytön.

[nuoli] Revi tästä

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INHALAATTORIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Brimica Genuair 340 mikrog/12 mikrog inhalaatiojauhe
aklidiiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

Inhalaationa.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käytettävä 60 päivän aikana suojaussin avaamisesta.
EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 annosta
60 annosta

6. MUUTA

Covis (Covis logo)

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Brimica Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe aklidiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Brimica Genuair on ja mihin sitä käytetään

Mitä Brimica Genuair on

Tämä lääke sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, akliidiniumia ja formoterolifumaraattidihydraattia. Kumpikin kuuluu keuhkoputkia laajentavien eli bronkodilatoivien lääkkeiden ryhmään. Keuhkoputkia laajentavat lääkkeet rentouttavat hengitysteiden lihaksia ja avaavat siten hengitysteitä ja helpottavat hengittämistä. Genuair-inhalaattori vie vaikuttavat aineet hengityksesi avulla suoraan keuhkoihisi.

Mihin Brimica Genuair -valmistetta käytetään

Brimica Genuair -valmistetta käytetään aikuisille potilaille, joilla on hengitysvaikeuksia kroonisen obstruktiivisen keuhkotaudin (COPD) eli keuhkohtaumataudin vuoksi. Keuhkohtaumataudissa hengitystiet ja keuhkorakkulat vaurioituvat tai tukkeutuvat. Aukaisemalla hengitysteitä lääke auttaa lieventämään oireita, kuten hengenahdistusta. Brimica Genuair -valmisteen säännöllinen käyttö auttaa vähentämään keuhkohtaumataudin vaikutusta jokapäiväiseen elämään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Brimica Genuair -valmistetta

Älä käytä Brimica Genuair -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

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

- jos sinulla on astma. Tätä lääkettä ei pidä käyttää astman hoitoon.
- jos sinulla on sydämeen liittyviä ongelmia
- jos sinulla on epilepsia
- jos sinulla on kilpirauhasongelmia (tyreotoksikoosi)
- jos sinulla on lisämunuaisen kasvain (feokromosytooma eli lisämunuaisydinkasvain)
- jos sinulla on virtsaamisvaikeuksia tai ongelmia suurentuneen eturauhasen vuoksi
- jos sinulla on ahdaskulmaglaukoomaksi kutsuttu silmänsairaus, joka korottaa painetta silmässä.

Lopeta Brimica Genuair -valmisteen käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- Jos tunnet äkillisen puristuksen rinnassa, sinulla on yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta välittömästi lääkkeen käytön jälkeen. Ks. kohta 4.

Brimica Genuair -valmistetta käytetään keuhkohtaumataudin pitkäaikaiseen ylläpitohoitoon. Sinun ei pidä käyttää tätä lääkettä äkillisen hengenahdistus- tai vinkumiskohtauksen hoitoon.

Jos keuhkohtaumataudin oireet (hengenahdistus, vinkuna, yskä) eivät parane tai pahenevat Brimica Genuair -valmisteen käytön aikana, sinun tulee jatkaa valmisteen käyttöä, mutta hakeutua lääkäriin mahdollisimman pian, sillä saatat tarvita toisenlaista lääkitystä.

Jos näet halo-ilmiöitä (valokehiä) valojen ympärillä tai värittyneitä näkymiä, koet kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia silmissäsi tai näkösi sumenee ohimenevästi, hakeudu lääkäriin mahdollisimman pian.

Suun kuivumista on havaittu Brimica Genuairin kaltaisten lääkevalmisteiden käytön yhteydessä. Pitkän ajan kuluessa suun kuivuminen saattaa aiheuttaa hammaskariesta. Sen vuoksi suuhygieniaan on tärkeää kiinnittää erityistä huomiota.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Brimica Genuair

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jos käytät Brimica Genuair -valmistetta muiden lääkkeiden kanssa, Brimica Genuair -valmisteen tai muiden ottamiesi lääkevalmisteiden teho saattaa muuttua.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät

- Brimica Genuair -valmisteen kaltaisia lääkeaineita hengitysongelmien hoitoon
- lääkkeitä, jotka alentavat veren kaliumpitoisuutta. Näihin kuuluvat:
 - suun kautta otettavat kortikosteroidit (kuten prednisoloni)
 - nesteenpoistolääkkeet (kuten furosemidi tai hydroklooritiatsidi)
 - tietyt hengitysvaikeuksiin käytetyt lääkkeet (kuten teofylliini).
- beetasalpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä (kuten atenololi tai propranololi), joita käytetään korkean verenpaineen tai muiden sydänsairauksien hoitoon tai glaukooman hoitoon (kuten timololi).
- lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa eräänlaisen muutoksen sydämen sähkötoiminnassa eli QT-ajan pidentymisen (näkyvyy sydänsähkökäyrässä). Näihin lääkkeisiin kuuluvat seuraavat lääkkeet:
 - masennuslääkkeet (esimerkiksi monoamiinioksidaasin estäjät tai trisykliset masennuslääkkeet)
 - bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini)
 - allergialääkkeet (antihistamiinit).

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Brimica Genuair -valmisteen käytöllä ei todennäköisesti ole vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Joillakin potilailla tämä lääke saattaa aiheuttaa näön hämärtymistä tai huimausta. Jos sinulla esiintyy jompikumpi näistä sivuvaikutuksista, älä aja tai käytä koneita ennen kuin huimaus on loppunut ja näkösi on palautunut normaaliksi.

Brimica Genuair -valmiste sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Brimica Genuair -valmistetta käytetään

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

- Suositeltu annos on yksi inhalaatio aamulla ja yksi inhalaatio illalla.
- Voit ottaa Brimica Genuair -valmisteen milloin vain ennen ruoan tai juoman nauttimista tai niiden jälkeen.
- Brimica Genuair -valmisteen vaikutus säilyy 12 tuntia, ja sen vuoksi sinun tulisi käyttää Brimica Genuair -inhalaattoria aina samaan aikaan aamuisin ja iltaisin. Näin varmistat, että kehossasi on aina riittävästi lääkettä, jotta voit hengittää helpommin koko päivän ja yön. Ottamalla lääkkeen säännöllisin ajoin muistat paremmin myös käyttää sitä.
- Suositeltu annos sopii myös iäkkäille potilaille ja potilaille, joilla on munuais- tai maksavaivoja. Annoksen muuttaminen näille potilaille ei ole tarpeen.
- Brimica Genuair on tarkoitettu inhalaatioon.
- **Käyttöohjeet:** Katso tämän pakkausselosteen lopussa olevista käyttöohjeista, miten Genuair-inhalaattoria käytetään. Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, mikäli olet epävarma siitä, miten Brimica Genuair -inhalaattoria käytetään.

Keuhkoastma on pitkäaikainen sairaus, ja sen vuoksi Brimica Genuair -valmiste on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Tätä lääkettä on käytettävä joka päivä, kaksi kertaa vuorokaudessa eikä vain silloin, kun hengitysongelmia tai muita keuhkoastmaudin oireita ilmenee.

Jos käytät enemmän Brimica Genuair -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet mielestäsi saattanut käyttää Brimica Genuair -valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, on todennäköisempää, että sinulla ilmenee joitain sen haittavaikutuksista, kuten näön sumentuminen, suun kuivuminen, pahoinvointi, tärinä/vapina, päänsärky, sydämentykytys tai kohonnut verenpaine. Tästä syystä sinun pitää välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin tai hakeutua lähimpään päivystykseen. Näytä Brimica Genuair -pakkaus. Saatat olla lääkärin hoidon tarpeessa.

Jos unohdat käyttää Brimica Genuair -valmistetta

Jos unohdat Brimica Genuair -annoksen, ota se mahdollisimman pian, ja ota seuraava annos tavalliseen ottamisaikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Brimica 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. Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla:

- ilmenee kasvojen, kurkun, huulten tai kielen turpoamista (johon voi liittyä hengitys- ja nielemisvaikeuksia), vaikea-asteisia kutisevia paukamia iholla (nokkosihottuma), jotka saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta. Tämän reaktion esiintymistiheyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.
- ilmenee puristusta rinnassa, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta välittömästi lääkkeen käytön jälkeen. Nämä saattavat olla merkkejä ”paradoksaalisesta bronkospasmista” eli keuhkoputkien supistumiseksi kutsutusta tilasta, jossa hengitysteiden lihakset supistuvat voimakkaasti ja pitkäkestoisesti heti keuhkoputkia laajentavan lääkkeen oton jälkeen. Tätä reaktiota saattaa ilmetä harvoin (saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).

Osa haittavaikutuksista saattaa olla vakavia: jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista, kerro asiasta heti lääkärille.

Melko harvinaisia (saattaa esiintyä yhdellä henkilöllä 100:sta)

- lihasheikkous, lihasten nykinä ja/tai epänormaali sydämen rytmi, sillä nämä saattavat olla merkkejä alentuneesta veren kaliumpitoisuudesta
- väsymys, lisääntynyt janontunne ja/tai normaalia tiheämpi virtsaamisen tarve, sillä nämä saattavat olla merkkejä kohonneesta verensokerista
- sydämentykytys, sillä tämä saattaa olla merkki epätavallisen nopeasta sydämen sykkeestä tai poikkeavasta sydämen rytmistä

Harvinaisia (saattaa ilmetä yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- äkillinen vaikeus hengittää tai niellä, kielen, kurkun, huulten tai kasvojen turpoaminen, ihottuma ja/tai kutina – saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta

Muita Brimica Genuair -valmisteen käytön yhteydessä mahdollisesti ilmeneviä haittavaikutuksia:

Yleisiä (enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- samanaikaisesti kipeä kurkku ja vuotava nenä – saattaa olla merkki nenänielun tulehduksesta
- päänsärky
- kivulias ja/tai usein toistuva virtsaaminen – saattaa olla merkki virtsatietulehduksesta
- yskä
- ripuli
- tukkoinen, vuotava nuhainen nenä ja/tai kipu tai paineen tunne poskilla tai otsalla – saattaa olla merkki poskiontelotulehduksesta
- huimaus
- lihaskouristukset
- pahoinvointi
- nukkumisvaikeudet
- suun kuivuminen
- lihaskipu
- märkäpesäke (tulehdus) hampaan tyven kudoksessa
- lihasperäisen proteiinin, kreatiinikinaasin, lisääntyminen veressä
- tärinä/vapina
- ahdistuneisuus

Melko harvinaisia

- nopea sydämen syke (takykardia)
- poikkeava tai epäsäännöllinen sydämen syke (sydämen rytmihäiriöt)
- rintakipu tai puristava tunne rinnassa (angina pectoris)
- sumentunut näkö
- muutokset äänessä (dysfonia)
- virtsaamisvaikeudet tai tunne, että rakko ei tyhjenny kokonaan (virtsaumpi)
- tavallisesta poikkeava sydänkäyrä (pidentynyt QT-aika), joka voi mahdollisesti johtaa poikkeavaan sydämen rytmiin

- makuhäiriöt (dysgeusia)
- kurkun ärtyminen
- suutulehdus (stomatiitti)
- kohonnut verenpaine
- kiihtyneisyys
- ihottuma
- ihon 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. Brimica Genuair -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä inhalaattorin etiketissä, pakkauksessa tai suojaussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä Genuair-inhalaattori sinetöidyssä suojaussissa, kunnes aloitat sen käytön.

Käytettävä 60 päivän aikana suojaussin avaamisesta.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Brimica Genuair sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat aklidinium ja formoterolifumaraattidihydraatti. Yksi potilaan saama annos (suukappaleen kautta saatava annos) sisältää 396 mikrogrammaa aklidiniumbromidia, joka vastaa 340 mikrogrammaa aklidiniumia ja 11,8 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.
- Muu apuaine on laktoosimonohydraatti (ks. lisätietoja kohdan 2 lopusta ”Brimica Genuair -valmiste sisältää laktoosia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Brimica Genuair on valkoinen tai lähes valkoinen inhalaatiojauhe.

Genuair-inhalaattori on valkoinen laite, jossa on kiinteä annoslaskuri ja oranssi annostelupainike. Suukappale on peitetty irrotettavalla oranssinvärillä suojakorkilla. Inhalaattori toimitetaan sinetöidyssä alumiinisuojaussissa, jossa on kuivausainetta sisältävä pussi. Kun inhalaattori on poistettu suojaussista, suojauspussi ja kuivausainetta sisältävä pussi on hävitettävä.

Toimitettavat pakkauskoot:

Pakkaus, jossa on yksi 30 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on yksi 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on 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

Hrvatska

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

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

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

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

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.

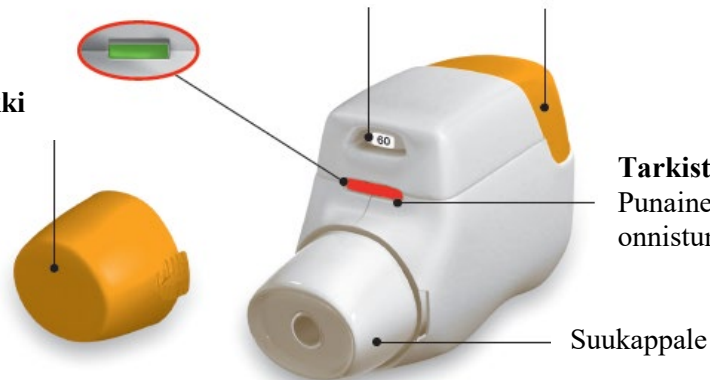
Tutustu Genuair-inhalaattorin osiin.

Tarkistusikkuna

Vihreä = inhalaattori on valmis käytettäväksi

Annoslaskuri**Oranssi painike****Suojakorkki****Tarkistusikkuna**

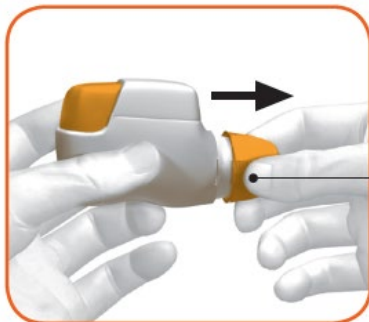
Punainen = varmistaa onnistuneen inhalaation

Suukappale

Kuva A

Ennen käyttöä:

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



Purista ja vedä

Kuva B

VAIHE 1: Valmistelee 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 oranssi painike on ylhäällä (kuva D).



Kuva D

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

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

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

1.5 Vapauta oranssi 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).



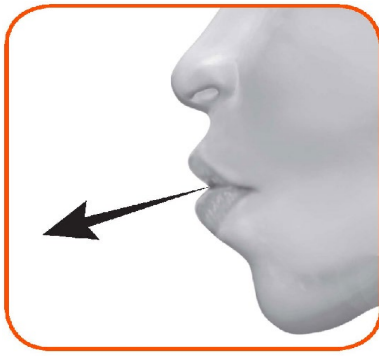
Kuva H

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 oranssia 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 inhaloanut 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 inhaloanut lääkevalmisteen oikein.



Kuva K

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



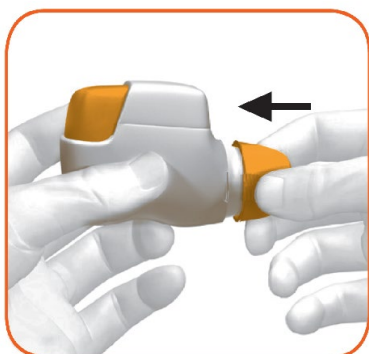
Kuva L

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

Jos tarkistusikkuna ei vielääkään muutu punaiseksi, olet ehkä unohtanut vapauttaa oranssin painikkeen ennen inhalointia tai et ole hengittänyt sisään tarpeeksi voimakkaasti. Jos näin käy, yritä uudelleen. Varmista, että olet vapauttanut oranssin 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 oranssia 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 oranssi painike ei enää palaa kokonaan yläasentoon ja se lukittuu keskiasentoon, olet ottanut viimeisen annoksen (kuva O). Vaikka oranssi 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.