

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bretaris Genuair 322 míkrogrömm innöndunarduft

2. INNIHALDSLÝSING

Í hverjum gefnum skammti (skammtinum sem berst út um munnstykkið) eru 375 µg af aklíðíníumbromíði (samsvarar 322 µg af aklíðíníumi). Þetta samsvarar afmældum skammti af 400 µg af aklíðíníumbromíði sem samsvarar 343 µg af aklíðíníumi).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver gefinn skammtur inniheldur um það bil 12 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft.

Hvítt eða næstum hvítt duft í hvítu innöndunartæki með innbyggðum skammtavísi og grænum skömmtunarhnappi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bretaris Genuair er ætlað til berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferðar til að draga úr einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu (LLT) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er einn 322 míkrogramma innöndunarskammtur af aklíðíníumi tvisvar á sólarhring.

Ef skammtur gleymist á að nota næsta skammt eins fljótt og hægt er. Hins vegar má sleppa skammti sem gleymdist sé næstum kominn tími á næsta skammt.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun Bretaris Genuair á ekki við hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára) fyrir ábendinguna langvinna lungnateppu.

Lyfjagjöf

Til innöndunar.

Sjúklingar skulu fá leiðbeiningar um rétta gjöf lyfsins vegna þess að hugsanlega virkar Genuair innöndunartækið frábrugðið innöndunartækjum sem sjúklingar hafa áður notað. Mikilvægt er að leiðbeina sjúklingum um að lesa Notkunarleiðbeiningarnar í fylgiseðlinum, sem fylgir hverju innöndunartæki.

Sjá Notkunarleiðbeiningar í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir aklíðíníumbrómíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Öfug áhrif við berkjukrampa:

Bretaris Genuair getur valdið öfugum áhrifum á berkjukrampa (paradoxical bronchospasm). Ef slíkt gerist skal stöðva meðferð með Bretaris Genuair og íhuga aðrar meðferðir.

Versnandi sjúkdómur:

Aklíðíníumbrómíð er berkjuvíkkandi lyf til viðhaldsmeðferðar og má ekki nota til að lina bráðatilfelli berkjukrampa, þ.e. sem neyðarmeðferð. Ef um er að ræða aukin einkenni langvinnrar lungnateppu, á meðan sjúklingurinn er á meðferð með aklíðíníumbrómíð, að svo miklu leyti að sjúklingurinn telur að frekari neyðarmeðferðar sé þörf, er nauðsynlegt að endurmeta sjúklinginn og þá meðferð sem hann er á.

Áhrif á hjarta og æðakerfi:

Hjartsláttartruflanir, þ.m.t. gáttatif og hraðsláttarköst hafa komið fram eftir gjöf Bretaris Genuair (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar við notkun Bretaris Genuair hjá sjúklingum með hjartsláttartruflanir, sögu um hjartsláttartruflanir eða með áhættuþætti fyrir hjartsláttartruflanir.

Reynsla úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma er takmörkuð (sjá kafla 5.1). Andkólínvirkni getur haft áhrif á þessar aðstæður.

Andkólínvirkni:

Munnþurrkur, sem komið hefur fram við andkólínvirkna meðferð, getur til lengri tíma leitt til tannátu.

Í samræmi við andkólínvirkni aklíðíníumbrómíðs skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilsstækkun með einkennum eða blöðruhálssteppu eða með þrönghornsgláku (þó mjög ólíklegt sé að efnið komist í beina snertingu við augu).

Hjálparefni:

Lyfið inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis gjöf aklíðíníumbrómíðs og annarra andkólínvirkra lyfja hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með því.

Þó engar formlegar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfja hafi farið fram, hefur aklíðíníumbrómíð til innöndunar verið notað samhliða öðrum lyfjum við langvinnri lungnateppu svo sem adrenvirkum

berkjuvíkkandi lyfjum, metýlxantíni og sterum til inntöku og innöndunar án klínískra vísbendinga um milliverkanir.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að aklíðíníumbrómíð og umbrotsefni aklíðíníumbrómíðs í meðferðarskömmtum eru ekki talin líkleg til að hafa milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) eða virk efni umbrotin af cýtókróm P450 (CYP450) ensínum og esterösum (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun aklíðíníumbrómíðs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa eingöngu sýnt eiturvefni á fóstur við skammta sem eru margfalt hærri en hámarksskammtar af aklíðíníumbrómíði fyrir menn (sjá kafla 5.3). Aðeins skal nota aklíðíníumbrómíð á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aklíðíníumbrómíð og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á að aklíðíníumbrómíð og/eða umbrotsefni þess berast í litlu magni í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning langtíma meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/hefja ekki meðferð með Bretaris Genuair.

Frjósemi

Rannsóknir á rottum hafa sýnt smávægilega skerðingu á frjósemi, en eingöngu við skammta sem eru mikið stærri en hámarksskammtar af aklíðíníumbrómíði fyrir menn (sjá kafla 5.3). Það er talið ólíklegt að ráðlagður skammtur af Bretaris Genuair muni hafa áhrif á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aklíðíníumbrómíð kann að hafa lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef fram kemur höfuðverkur, svimi eða þokusýn eftir gjöf aklíðíníumbrómíðs (sjá kafla 4.8) getur það haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar vegna Bretaris Genuair voru höfuðverkur (6,6%) og nefkoksþólga (5,5%).

Samantekinn listi aukaverkana

Tíðniflokkun aukaverkana í eftirfarandi töflu byggist í grófum dráttum á tíðni aukaverkana (þ.e. aukaverkunum sem rekja má til Bretaris Genuair) sem komu í ljós við notkun Bretaris Genuair 322 µg (636 sjúklingar) í heildargreiningu á einni sex mánaða og tveimur þriggja mánaða slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða reynslu eftir markaðssetningu.

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.791 sjúklingi með miðlungs til mjög alvarlega langvinna lungnateppu sem fékk Bretaris Genuair í allt að 36 mánuði komu ekki aðrar aukaverkanir fram.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Skútabólga	Algengar
	Nefkoksbólga	Algengar
Önæmiskerfi	Ofnæmi	Mjög sjaldgæfar
	Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Bráðafnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
	Svimi	Sjaldgæfar
Augu	Þokusýn	Sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttartruflanir, þ.m.t. gáttatif og hraðsláttarköst	Sjaldgæfar
	Hraðtaktur	Sjaldgæfar
	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Algengar
	Raddtruflanir	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Ógleði	Algengar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar
	Munnbólga	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot	Sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	Þvagteppa	Sjaldgæfar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Öfskömmun

Stórir skammtar af aklíðíníumbrómíði geta leitt til andkólnvirkra sjúkdómseinkenna. Samt sem áður hafa heilbrigðir einstaklingar fengið allt að 6.000 µg af aklíðíníumbrómíði í innöndunarskömmtum án almennra andkólnvirkra aukaverkana. Þar að auki komu engar aukaverkanir með klíniska þýðingu fram að lokinni sjö daga skömmun tvisvar á sólarhring með skammta allt að 800 µg af aklíðíníumbrómíði hjá heilbrigðum einstaklingum.

Bráðaeitrun vegna inntöku fyrir slysi á aklíðíníumbrómíði er ólíkleg þar sem frásog eftir inntöku er lítið og skömmun Genuair innöndunartækisins er virkjuð með andardrætti.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, andkólnvirk lyf, ATC flokkur: R03BB05

Verkunarháttur

Aklíðíníumbrómíð er sértækur, múskarínvirkur samkeppnisblokki viðtaka (einnig þekkt sem andkólnvirk lyf) með lengri dvalartíma við M₃ viðtaka en M₂ viðtaka. M₃ viðtakar miðla samdrætti í sléttum vöðvum öndunarvegs. Aklíðíníumbrómíð til innöndunar verkar staðbundið í lungum með því að blokka M₃ viðtaka í sléttum vöðvum öndunarvegs og framkalla berkjuvíkkun. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýndu skjótvirka, skammtaháða og langvarandi hömlun af völdum aklíðíníums á

berkjusamdrátt af völdum acetylkólíns. Aklíðíníumbromíð brotnar hratt niður í plasma og því er lítið af almennum andkólínvirkum aukaverkunum.

Lyfhrif

Rannsóknir á klínískri verkun sýndu að Bretaris Genuair veitti klínískt mikilvægan bata á lungnastarfsemi (samkvæmt niðurstöðum úr mælingum á rúmmáli kröftugrar útöndunar á 1 sekúndu [FEV₁]) á 12 klst. tímabili eftir morgun- og kvöldskammt og kom skýrt fram innan 30 mínútna frá fyrsta skammti (aukning frá upphafsgildi um 124-133 ml). Hámarksberkjuvíkkun náðist innan 1-3 klst. frá skömmtun með hámarksaukningu FEV₁ frá upphafsgildinu að meðaltali 227-268 ml við jafnvægi.

Raflifeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bil (leiðrétt með Fridericia- eða Bazett-aðferðinni eðaeinstaklingsleiðrétt) þegar aklíðíníumbromíð (200 µg eða 800 µg) var gefið heilbrigðum einstaklingum einu sinni á sólarhring í 3 daga í nákvæmri QT-rannsókn.

Að auki kom ekki fram að Bretaris Genuair hefði marktæk klínísk áhrif á hjartslátt við sólarhrings Holter-vöktun eftir 3 mánaða meðferð hjá 336 sjúklingum (þar af 164 sem fengu Bretaris Genuair 322 µg tvisvar á sólarhring).

Verkun og öryggi

Bretaris Genuair III. stigs þróunarferlið fól í sér að 269 sjúklingar hlutu meðferð með Bretaris Genuair 322 µg tvisvar á sólarhring í einni 6 mánaða slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og 190 sjúklingar sem hlutu meðferð með Bretaris Genuair 322 µg tvisvar á sólarhring í einni 3 mánaða slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Verkun var metin með mælingum á lungnastarfsemi og einkennum svo sem mæði, heilsuástandi sértæku fyrir sjúkdóminn, notkun neyðarmeðferðar og endurtekinni versnun sjúkdóms. Í langtímarannsóknunum á öryggi hafði Bretaris Genuair berkjuvíkkandi verkun þegar það var gefið á meðferðartímabili sem stóð í eitt ár.

Berkjuvíkkun

Í sex mánaða rannsókninni fengu sjúklingar Bretaris Genuair 322 µg tvisvar á sólarhring og upplifðu klínískt mikilvægan bata á lungnastarfsemi (samkvæmt FEV₁ mælingu). Berkjuvíkkandi hámarksverkur var greinileg frá fyrsta degi og hélst yfir sex mánaða meðferðartímann. Eftir 6 mánaða meðferð var meðalaukning FEV₁ að morgni fyrir skammt (lágstyrkur) samanborið við lyfleysu 128 ml (95% CI=85-170; p<0,0001).

Svipaðar niðurstöður fengust með Bretaris Genuair í 3 mánaða rannsókninni.

Heilsuástand sértækt fyrir sjúkdóminn og bætt einkenni

Bretaris Genuair veitti klínískt mikilvægan bata m.t.t. mæði (samkvæmt mælikvarða fyrir breytingar á andnað („Transition Dyspnoea Index“ [TDI]) og heilsuástands sértæku fyrir sjúkdóminn (metið með öndunarspurningalista St. George („St. George’s Respiratory Questionnaire“ [SGRQ])). Taflan að neðan sýnir verkun gegn einkennum sem fæst eftir 6 mánaða meðferð með Bretaris Genuair.

Breyta	Meðferð		Árangur í samanburði við lyfleysu	p-gildi
	Bretaris Genuair	Lyfleysa		
TDI				
Hundraðshlutfall sjúklinga sem hafa náð MCID ^a	56,9	45,5	1,68-föld ^c aukning á líkum	0,004
Meðalbreyting frá grunnlínu	1,9	0,9	1,0 eining	<0,001
SGRQ				
Hundraðshlutfall sjúklinga sem hafa náð MCID ^b	57,3	41,0	1,87-föld ^c aukning á líkum	<0,001
Meðalbreyting frá grunnlínu	-7,4	-2,8	- 4,6 einingar	<0,0001

a Klínískt mikilvægur lágmarksmunur (MCID) að lágmarki einnar einingar munur á TDI.

b MCID að lágmarki – fjögurra eininga breyting á SGRQ.

c Líkindahlutfall, auknar líkur á að ná MCID samanborið við lyfleysu.

Sjúklingar sem hafa hlotið meðferð með Bretaris Genuair þurftu minni neyðarmeðferð en sjúklingar sem hlutu meðferð með lyfleysu (minnkun um 0,95 þúst á sólarhring eftir 6 mánuði [$p=0,005$]). Bretaris Genuair dró einnig úr daglegum einkennum LLT (mæði, hósti og uppgangur) og einkennum að nóttu til og snemma á morgnana.

Sameinuð greining á verkun í sex mánaða og þriggja mánaða samanburðarrannsóknunum með lyfleysu sýndu fram á tölfræðilega marktæka lækkun á tíðni miðlungsmikillar til verulegrar versnunar (krafðist meðferðar með sýklalyfjum eða sterum eða leiddi til sjúkrahússinnlagna) með aklidíníumbrómíð 322 μg samanborið við lyfleysu (tíðni á sjúklinga á ári: 0,31 á móti 0,44 hvort um sig; $p=0,0149$).

Rannsókn á langtímaöryggi og -verkun í allt að 3 ár

Áhrif aklidíníumbrómíðs á meiriháttar aukaverkanir frá hjarta- og æðakerfi (MACE) voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliðahópum á 3.630 fullorðnum sjúklingum á aldrinum 40 til 91 árs með miðlungs til mjög alvarlega langvinna lungnateppu, sem voru meðhöndlaðir í allt að 36 mánuði. 58,7% voru karlar og 90,7% voru af hvítum kynstofni, þar sem meðal FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs var 47,9% af spáðu gildi og meðal CAT (COPD Assessment Test) var 20,7. Allir sjúklingur voru með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða heilæðasjúkdóm og/eða verulega áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Hjá 59,8% sjúklinga hafði að minnsta kosti ein versnun á langvinnri lungnateppu komið fram á síðustu 12 mánuðum fyrir skimunarheimsókn. Um það bil 48% sjúklinga sem tók þátt höfðu fyrri sögu um að minnsta kosti eitt skráð hjarta- og æðatilfelli: hjarta- og æðasjúkdómur (13,1%), kransæðasjúkdómur (35,4%), sjúkdómur í útlægum æðum eða saga um heltiköst (13,6%).

Rannsóknin var tilfellaðrifi (event-driven) og henni var lokað þegar nógu mörg MACE tilfelli fyrir aðalgreininguna á öryggi höfðu komið fram. Sjúklingar hættu á meðferð ef MACE kom fram og við tók eftirfylgnitímabil rannsóknarinnar. 70,7% sjúklinga luku rannsókninni samkvæmt mati rannsóknarlæknis. Miðgildi meðferðartímabils í hópnum sem fékk Bretaris Genuair var 1,1 ár og 1 ár í hópnum sem fékk lyfleysu. Miðgildi þátttöku í rannsókninni í hópnum sem fékk Bretaris Genuair var um það bil 1,4 ár og í lyfleysuhópnum um það bil 1,3 ár.

Aðalendapunktur öryggis var tími fram að fyrsta MACE tilfelli, skilgreint sem eitthvert af eftirfarandi: dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða blóðþurrðarslag sem ekki var banvænt. Hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti eitt MACE var 3,85% í hópnum sem fékk aklidíníum samanborið við 4,23% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Bretaris Genuair jók ekki hættu á MACE hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu samanborið við lyfleysu þegar því var bætt við núverandi bakgrunnsmeðferð (áhættuhlutfall (HR) 0,89; 95% CI: 0,64, 1,23). Efri mörk öryggisbilsins útilokuðu fyrirfram skilgreint áhættumark sem var 1,8.

Tíðni miðlungs eða alvarlegrar versnunar á langvinnri lungnateppu á sjúkling á ári á fyrsta ári meðferðar var metin sem aðalendapunktur verkunar í rannsókninni. Hjá sjúklingum sem fengu Bretaris Genuair kom fram 22% tölfræðilega marktæk minnkun samanborið við lyfleysu (tíðnihlutfall [RR] 0,78; 95% CI 0,68 til 0,89; $p<0,001$). Að auki sýndi Bretaris Genuair tölfræðilega marktæka 35% minnkun á tíðni sjúkrahússinnlagnar vegna versnunar á langvinnri lungnateppu meðan á meðferð stóð á fyrsta ári meðferðar samanborið við lyfleysu (RR 0,65; 95% CI 0,48 til 0,89; $p=0,006$).

Bretaris Genuair hópurinn sýndi tölfræðilega marktæka seinkun í tíma fram að fyrstu miðlungs til alvarlegrar versnunar meðan á meðferð stóð samanborið við lyfleysuhópinn. Hjá sjúklingum í aklidíníumbrómíðhópnum var 18% hlutfallsleg lækkun hættu á versnun (HR 0,82; 95% CI [0,73, 0,92], $p<0,001$).

Æfingapol

Í þriggja vikna slembiraðaðri víxlrannsókn með samanburð við lyfleysu tengdist Bretaris Genuair marktækri aukningu á æfingapoli umfram lyfleysu og nam aukningin 58 sekúndum (95% CI=9-108; $p=0,021$; gildi fyrir meðferð: 486 sekúndur). Bretaris Genuair dró marktækt úr ofurþani lungna í hvíld

(slakmál [FRC]=0,197 L [95% CI=0,321, 0,072; p=0,002]; loftleif [RV]=0,238 L [95% CI=0,396, 0,079; p=0,004]) og jók einnig aðmál (inspiratory capacity) (um 0,078 L; 95% CI=0,01, 0,145; p=0,025) og dró úr mæði meðan á líkamsæfingum stóð (Borg kvarði) (um 0,63 Borg einingar; 95% CI=1,11, 0,14; p=0,012).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Bretaris Genuair hjá öllum undirhópum barna við LLT (upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aklidíníumbrómíð frásogast hratt úr lungum, hámarksþéttni í plasma er náð innan 5 mínútna frá innöndun hjá heilbrigðum einstaklingum og vanalega innan 15 mínútna hjá LLT-sjúklingum. Hlutfall af innönduðum skammti sem nær út í blóðrásina sem óbreytt aklidíníum er mjög lágt eða innan við 5%.

Hámarksþéttni í plasma við jafnvægi sem náðist eftir að LLT-sjúklingar höfðu andað að sér 400 µg af aklidíníumbrómíð þurrdufti var u.þ.b. 224 pg/ml. Jafnvægi í plasmabéttni næst á innan við sjö dögum þegar lyfið er gefið tvisvar á sólarhring.

Dreifing

Heildarhlutfall aklidíníumbrómíðs sem fór niður í lungu eftir innöndun með Genuair innöndunartækinu, var að meðaltali u.þ.b. 30% af afmældum skammti.

Próteinbinding aklidíníumbrómíðs í plasma ákvörðuð *in vitro* samsvaraði líklega próteinbindingu umbrotsefna út af hröðu vatnsrofi aklidíníumbrómíðs í plasma. Próteinbinding í plasma var 87% fyrir karboxýlsýru-umbrotsefnið og 15% fyrir alkóhól-umbrotsefnið. Helsta plasmapróteinið sem binst aklidíníumbrómíði er albúmin.

Umbrot

Aklidíníumbrómíð hvarfast hratt og að miklu leyti með vatnsrofi sökum lyfjafræðilega óvirkra alkóhól- og karboxýlsýru-umbrotsefna. Vatnsrof á sér stað bæði efnafræðilega (ekki með ensímum) og með ensímum, þ.e. esterösum, bútýrýlkólinesterasi er helsti esterasinn sem stuðlar að vatnsrofi hjá mönnum. Plasmabéttni sýru-umbrotsefnisins er u.þ.b. 100 sinnum meiri en í alkóhól-umbrotsefninu og óbreyttu virku innihaldsefni eftir innöndun.

Heildaraðgengi innandaðs aklidíníumbrómíðs (<5%) er lítið sökum þess að aklidíníumbrómíð, gengst undir verulegt vatnsrof bæði fyrir og eftir altækt frásog (systemic and pre-systemic hydrolysis) hvort sem það fer í lungun eða er gleypt.

Umbrot með CYP450-ensímum gegna minniháttar hlutverki í heildarúthreinsun með efnaskiptum á aklidíníumbrómíði.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að aklidíníumbrómíð í meðferðarskömmum eða umbrotsefni þess hamla hvorki né örva cytókróm P450 (CYP450) ensímin og hamla ekki esterösum (karboxýlesterasa, acetýlkólinesterasa og bútýrýlkólinesterasa). *In vitro* rannsóknir hafa sýnt fram á að aklidíníumbrómíð eða umbrotsefni aklidíníumbrómíðs eru ekki hvarfefni eða hemlar fyrir P-glýkóprótein.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími brotthvarfs aklidíníumbrómíðs er um það bil 14 klst. og helmingunartími aklidíníumbrómíðs er um það bil 10 klst., eftir innöndun 400 µg skammta tvisvar á sólarhring hjá LLT-sjúklingum.

Eftir að heilbrigðum einstaklingum voru gefin 400 µg af geislamerktu aklíðíníumbrómíði í bláæð, skildist u.þ.b. 1% af skammtinum út í þvagi sem óbreytt aklíðíníumbrómíð. Allt að 65% af skammtinum skildist út sem umbrotsefni í þvagi og allt að 33% sem umbrotsefni í hægðum.

Eftir innöndun á 200 µg og 400 µg af aklíðíníumbrómíði í heilbrigðum einstaklingum eða LLT-sjúklingum var útskilnaður á óbreyttu aklíðíníum í þvagi afarlítill eða í kringum 0,1% af gefnum skammti og þetta gefur til kynna að nýrnaútskilnaður gegni minniháttar hlutverki í heildarúthreinsun aklíðíníums úr plasma.

Línulegt/ólínulegt samband

Aklíðíníumbrómíð sýndi línulega hvörfun og lyfjahvörf óháð tíma á meðferðarskammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar aklíðíníumbrómíðs hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega langvinna lungnateppu (LLT) virðist vera áþekkir hjá sjúklingum á aldrinum 40–59 ára og hjá sjúklingum ≥70 ára. Því er ekki þörf a skammtaáðlögun hjá öldruðum LLT-sjúklingum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Aklíðíníumbrómíð er aðallega umbrotið með efnafræðilegum klofningi og ensímklöfningi í plasma. Mjög ólíklegt er því að truflanir á lifrarstarfsemi muni hafa áhrif á altæka útsetningu. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá LLT-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:

Enginn marktækur munur á lyfjahvörfum kom fram á milli einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi og einstaklinga með skerta nýrnastarfsemi. Því þarf ekki að aðlaga skammta eða auka eftirlit fyrir LLT-sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Kynþáttur

Eftir endurtekna innöndun er altæk útsetning fyrir aklíðíníumbrómíði svipuð hjá japönskum sjúklingum og sjúklingum af hvítum kynstofni.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Vegna þess að aklíðíníumbrómíð verkar staðbundið í lungum og brotnar hratt niður í plasma þá eru engin bein tengsl á milli lyfjahvarfa og lyfhrifa.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum með tilliti til lykildreyta hjarta- og æðakerfis (aukinn hjartsláttur hjá hundum), eiturverkana á æxlun (eiturverkanir á fóstur) og frjósemi (lítillsháttar minnkun tíðni getnaðar, fækkun gulbúa og aukinn missi fyrir og eftir hreiðrun) komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Lítill eituráhrif hafa fundist í rannsóknum á eiturverkunum sem ekki voru klínískar að hluta til út af hröðum efnahvörfum aklíðíníumbrómíðs í plasma og skorti á marktækum lyfjafræðilegum áhrifum helstu umbrotsefna. Öryggismörk fyrir altæka útsetningu hjá mönnum af 400 µg tvisvar á sólarhring yfir mörkum þess að engar aukaverkanir finnist fyrir þessar rannsóknir voru á bilinu 7 til 73 föld.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykurseinhydrat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Notið innan 90 daga frá því að pokinn er opnaður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið innöndunartækið í pokanum þar til tímabil lyfjagjafar hefst.

6.5 Gerð íláts og innihald

Innöndunartækið er margþættur búnaður gerður úr pólýkarbónati, akrýlónítríl-bútadíen-stýreni, pólýoxýmetýleni, pólýester-bútýlen-terepalati, pólýprópýleni, pólýstýreni og ryðfríu stáli. Það er hvítt á lit með innbyggðum skammtavísi og grænum skömmtunarhnappi. Munnstykkinu er lokað með grænni hlífðarhettu sem hægt er að taka af. Innöndunartækið kemur í fóðruðum plastpoka og pakkað í pappöskju.

Askja sem inniheldur 1 innöndunartæki með 30 skömmtum.

Askja sem inniheldur 1 innöndunartæki með 60 skömmtum.

Askja sem inniheldur 3 innöndunartæki sem hvert er með 60 skömmtum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

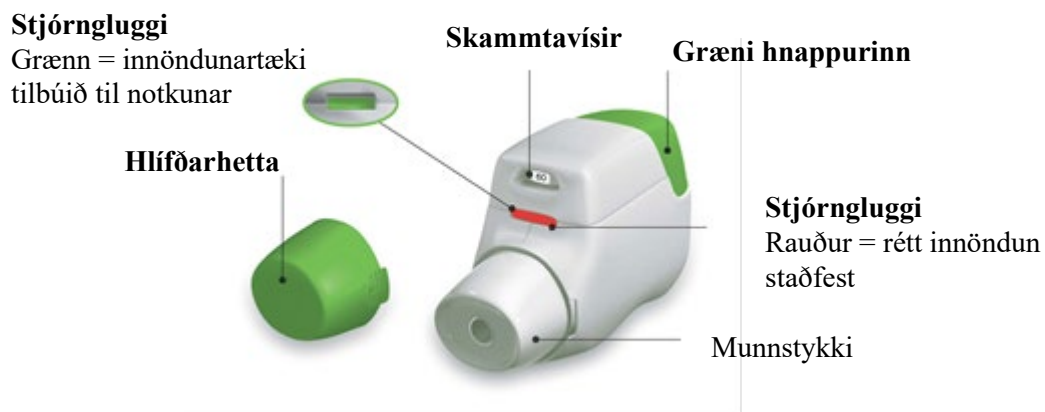
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Notkunarleiðbeiningar

Fyrstu skrefin

Lestu þessar Notkunarleiðbeiningar áður en þú byrjar að nota lyfið.

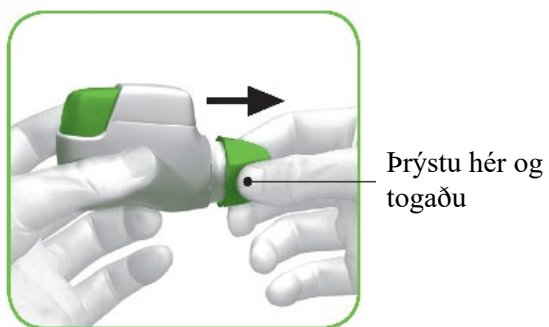
Kynntu þér einstaka hluta Genuair innöndunartækisins.



Mynd A

Fyrir notkun:

- Fyrir fyrstu notkun, rífdðu upp innsiglaða pokann og fjarlægðu innöndunartækið. Fargaðu pokanum.
- Ekki ýta á græna hnappinn fyrr en þú ert tilbúin(n) að taka skammt.
- Fjarlægðu hlífðarhettuna með því að þrýsta laust á örvarnar sem merktar eru á hvorri hlið (Mynd B).



Mynd B

SKREF 1: Skammtur undirbúinn

- 1.1 Horfðu á op munnstýkkisins og gakktu úr skugga um að ekkert sé þar fyrir (Mynd C).
- 1.2 Horfðu á stjórnpluggann (á að vera rauður, Mynd C).



Mynd C

1.3 Haltu innöndunartækinu í láréttri stöðu með munnstykkið að þér þannig að græni hnappurinn vísi upp (Mynd D).



Mynd D

1.4 Þrýstu græna hnappinum alla leið niður til að hlaða skammt (Mynd E).

Þegar þú þrýstir hnappinum alla leið niður breytist litur stjórngluggans úr rauðum í grænan.

Gakktu úr skugga um að græni hnappurinn vísi upp. **Ekki halla.**

1.5 Slepptu græna hnappinum (Mynd F).

Gakktu úr skugga um að þú sleppir hnappinum svo að innöndunartækið geti virkað á réttan hátt.



Mynd E



Mynd F

Stoppaðu og athugaðu:

1.6 Gakktu úr skugga um að stjórnglugginn sé nú grænn (Mynd G).

Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Farðu í 'SKREF 2: Andaðu lyfinu að þér'.



Mynd G

Hvað gera skal ef stjórnplugginn er enn rauður eftir að þrýst hefur verið á hnappinn (Mynd H).



Mynd H

Skammturinn er ekki tilbúinn. Farðu aftur í „SKREF 1 Skammtur undirbúinn“ og endurtaktu skref 1.1 til 1.6.

SKREF 2: Andaðu lyfinu að þér

Lestu skref 2.1 til 2.7 að fullu fyrir notkun. Ekki halla.

2.1 Haltu innöndunartækinu frá munnum, og **andaðu alveg frá þér**. Ekki anda frá þér í innöndunartækið (Mynd I).



Mynd I

2.2 Haltu höfðinu uppréttu, settu munnstykkið milli varanna, og settu varirnar þétt utan um munnstykkið (Mynd J).

Ekki halda græna hnappinum niðri meðan þú andar að þér.



Mynd J

2.3 Andaðu **kröftuglega og djúpt** að þér í gegnum munninn. Andaðu að þér eins lengi og þú getur.

„Smellur“ gefur til kynna að þú sért að anda að þér á réttan hátt. Haltu áfram að anda að þér eins lengi og þú getur eftir að þú heyrir „smell“. Hugsanlega heyra sumir sjúklinga ekki „smell“. Notaðu stjórnpluggann til að ganga úr skugga um að þú hafir andað rétt að þér.

2.4 Fjarlægðu innöndunartækið úr munninum.

2.5 Haltu andanum niðri eins lengi og þú getur.

2.6 Andaðu hægt frá þér fjarri innöndunartækinu.

Sumir sjúklinga geta fundið kornótta áferð í munninum, eða milt sætt eða beiskt bragð. Ekki taka annan skammt jafnvel þó þú finnur ekki bragð eða áferð eftir innöndun.

Stoppaðu og athugaðu:

2.7 Gakktu úr skugga um að stjórnplugginn sé nú rauður (Mynd K). Þetta þýðir að þú hafir andað að þér lyfinu á réttan hátt.



Mynd K

Hvað gera skal ef stjórnplugginn er enn grænn eftir innöndun (Mynd L).



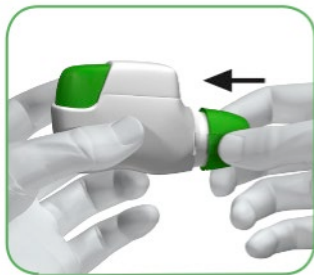
Mynd L

Þetta þýðir að þú hafir ekki andað að þér lyfinu á réttan hátt. **Farðu aftur í „SKREF 2 Andaðu lyfinu að þér“ og endurtaktu skref 2.1 til 2.7.**

Ef stjórnplugginn breytist ekki enn í rauðan gætir þú hafa gleymt að sleppa græna hnappinum fyrir innöndun, eða þú hefur ekki andað nógu kröftuglega að þér. Reyndu aftur ef þetta gerist. Gakktu úr skugga um að þú hafir sleppt græna hnappinum og að þú hafir andað alveg frá þér. Andaðu svo kröftuglega og djúpt að þér í gegnum munnstykkið.

Hafðu samband við lækinn ef stjórnplugginn er enn grænn eftir endurteknar tilraunir.

Settu hlífðarhettuna aftur á munnstykkið eftir hverja notkun (Mynd M), til að koma í veg fyrir að ryk og annað efni óhreinki innöndunartækið. Hentu innöndunartækinu ef þú týnir hettunni.



Mynd M

Viðbótarupplýsingar

Hvað á að gera ef þú óvart hleður skammt?

Geymdu innöndunartækið með hlífðarhettunni á þar til tími er kominn á næsta skammt, fjarlægðu þá hettuna og byrjaðu á skrefi 1.6.

Hvernig virkar skammtavísirinn?

- Skammtavísirinn sýnir heildarfjölda skammta sem eftir eru í innöndunartækinu (Mynd N).
- Við fyrstu notkun inniheldur hvert innöndunartæki að minnsta kosti 60 skammta, eða að minnsta kosti 30 skammta, fer eftir pakkingastærð.
- Í hvert skipti sem þú hleður skammti með því að þrýsta á græna hnappinn færir skammtavísirinn örlítið í átt að næstu tölu (50, 40, 30, 20, 10, eða 0).

Hvenær er þörf á nýju innöndunartæki?

Þú skalt fá þér nýtt innöndunartæki:

- Ef innöndunartækið lítur út fyrir að vera skemmt eða ef þú týnir hettunni, eða
- Þegar rautt strik birtist á skammtavísinum, þetta þýðir að þú ert að nálgast síðasta skammtinn (Mynd N), eða
- Ef innöndunartækið er tómt (Mynd O).

Skammtavísir færist hægt frá 60 til 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Mynd N

Hvernig veistu að innöndunartækið er tómt?

Þegar græni hnappurinn fer ekki aftur í upphaflega stöðu og læsist í miðstöðu hefur þú náð síðasta skammtinum (Mynd O). Þótt græni hnappurinn sé læstur getur þú andað að þér síðasta skammtinum. Eftir það er ekki hægt að nota innöndunartækið aftur og þú þarft að byrja að nota nýtt innöndunartæki.



Mynd O

Hvernig á að hreinsa innöndunartækið?

ALDREI nota vatn til að hreinsa innöndunartækið, þar sem það getur eyðilagt lyfið.

Ef þú vilt hreinsa innöndunartækið skal einungis þurrka utanvert munnstykkið með þurru pappírsklút eða -þurrku.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júlí 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Bretaris Genuair 322 míkrogrömm innöndunarduft
aklídíníum (aklídíníumbrómíð)

2. VIRK(T) EFNI

Í hverjum gefnum skammti eru 375 míkrogrömm aklídíníumbrómíðs sem samsvarar
322 míkrogrömmum af aklídíníum.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Mjólkursykur

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 innöndunartæki inniheldur 30 skammta
1 innöndunartæki inniheldur 60 skammta
3 innöndunartæki hvert með 60 skömmtum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til innöndunar

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notist innan 90 daga frá opnun pokans

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið Genuair innöndunartækið í pokanum þar til tímabil lyfjagjafar hefst.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

Covis (Covis lógó)

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/781/001 30 skammtar
EU/1/12/781/002 60 skammtar
EU/1/12/781/003 3 innöndunartæki hvert með 60 skömmtum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bretaris genuair

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM**Miði á innöndunartæki****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Bretaris Genuair 322 µg innöndunarduft
aklídíníum (aklídíníumbrómíð)
Til innöndunar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Notið innan 90 daga frá því að pokinn er opnaður.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

30 skammtar
60 skammtar

6. ANNAD

Covis (Covis lógó)

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Bretaris Genuair 322 míkrogrömm innöndunarduft Aklidíníum (aklídíníumbrómíð)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bretaris Genuair og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bretaris Genuair
3. Hvernig nota á Bretaris Genuair
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bretaris Genuair
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Eklilra Genuair og við hverju það er notað

Hvað er Bretaris Genuair?

Virka efnið í Bretaris Genuair er aklidíníum sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast berkjuvíkkandi lyf. Berkjuvíkkandi lyf slaka á öndunarvegi og halda berkjugreinum opnum. Bretaris Genuair er þurrduftsinnöndunartæki sem nýtir andardrátt þinn til að koma lyfinu ofan í lungun. Þetta auðveldar öndun hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu.

Við hverju er Bretaris Genuair notað?

Bretaris Genuair er notað til að opna öndunarveg og draga úr einkennum langvinnrar lungnateppu, sem er alvarlegur, langvinnur lungnasjúkdómur sem einkennist af öndunarerfiðleikum. Regluleg notkun Bretaris Genuair getur hjálpað þér þegar þú ert með mæði í tengslum við sjúkdóminn til að draga úr áhrifum sjúkdómsins á daglegt líf og fækka tilfellum þar sem einkenni blossa upp (versnun einkenna langvinnrar lungnateppu sem stendur yfir í nokkra daga).

2. Áður en byrjað er að nota Bretaris Genuair

Ekki má nota Bretaris Genuair

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aklidíníum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Bretaris Genuair er notað:

- ef þú ert með hjartakvilla.
- ef þú sérð ljósbauga í kringum ljós eða litmyndir (gláka).
- ef þú ert með stækkaðan blöðruhálskirtil, átt í erfiðleikum með að losa þvag eða ert með fyrirstöðu í þvagblöðru.

Bretaris Genuair er ætlað til viðhaldsmeðferðar og skal ekki nota við skyndilegri mæði eða hvæsandi öndun. Ef einkenni langvinnrar lungnateppu (mæði, hvæsandi öndun, hósti) batna ekki eða versna þá skaltu leita ráða hjá læknum eins fljótt og unnt er.

Munnþurrkur, sem komið hefur fram þegar lyf eins og Bretaris Genuair eru notuð í lengri tíma, getur tengst tannskemmdum. Þess vegna er mikilvægt að muna að huga að góðri munnhirðu.

Hætta skal notkun Bretaris Genuair og leita lækni aðstoðar tafarlaust:

- ef þú færð þyngsli fyrir brjósti, hósta, hvæsandi öndun eða mæðist strax eftir notkun lyfsins. Þetta geta verið einkenni um berkjukrampa.

Börn og unglingar

Bretaris Genuair er ekki ætlað börnum eða unglingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Bretaris Genuair

Látið lækni eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Upplýstu lækni um það ef þú hefur notað eða notar svipuð lyf við öndunarerfiðleikum, t.d. lyf sem innihalda tíótrópíum, ípratrópíum. Spyrðu lækni eða lyfjafræðing ef þú ert í vafa. Ekki er mælt með notkun Bretaris Genuair samhliða þessum lyfjum.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má nota Bretaris Genuair á meðgöngu eða meðan á brjóstagjöf stendur nema að höfðu samráði við lækni.

Akstur og notkun véla

Bretaris Genuair kann að hafa lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þetta lyf getur valdið svima, höfuðverk eða þokusýn. Notið hvorki tæki né vélar ef einhver þessara áhrifa koma fram þar til höfuðverkurinn er horfinn, sviminn er liðinn hjá eða þar til sjónin er aftur orðin eðlileg.

Bretaris Genuair inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Bretaris Genuair

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lækni eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur er ein innöndun tvisvar á sólarhring, kvölds og morgna.
- Verkun Bretaris Genuair varir í 12 klukkustundir. Því skaltu reyna að nota Bretaris Genuair innöndunartækið alltaf á sama tíma á hverjum morgni og hverju kvöldi. Þetta tryggir að ávallt sé nægt lyf í líkamanum til að auðvelda þér öndun allan daginn og alla nóttina. Þetta auðveldar þér einnig að muna eftir að nota lyfið.

Aldraðir sjúklingar og sjúklingar með nýrna- eða lifrarsjúkdóma mega nota ráðlagðan skammt. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Langvinn lungnateppa er langvinnur sjúkdómur; þess vegna er mælt með því að Bretaris Genuair sé notað alla daga, tvisvar á dag, en ekki aðeins þegar öndunarerfiðleikar eða önnur einkenni sjúkdómsins koma fram.

Íkomuleið

Lyfið er til innöndunar.

Leiðbeiningar um notkun Genuair innöndunartækisins eru í Notkunarleiðbeiningunum. Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þú ert í vafa um hvernig þú átt að nota Bretaris Genuair.

Nota má Bretaris Genuair hvenær sem er fyrir eða eftir neyslu matar eða drykkjar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú telur þig hafa notað meira af Bretaris Genuair en þú ættir að gera skaltu hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Bretaris Genuair

Ef þú gleymir skammti af Bretaris Genuair skaltu taka hann þegar þú manst eftir því. Ef stutt er í næsta skammt skaltu hins vegar sleppa skammtinum sem þú gleymdir.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Bretaris Genuair

Þetta lyf er ætlað til langtímanota. Ef þú vilt hætta meðferðinni skaltu fyrst hafa samband við lækni þar sem einkenni geta versnað.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð geta komið fyrir, en þó er það mjög sjaldgæft (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Hættu að nota lyfið og hafðu umsvifalaust samband við lækni ef þú bólgnar í andliti, hálsi, vörum eða tungu (með eða án erfiðleika við að anda eða kyngja), finnur fyrir svima eða aðsvifi, hraðari hjartslætti eða færð upphleyptar bólur með miklum kláða (ofsakláði), þar sem þessi einkenni kunna að vera merki um ofnæmisviðbrögð.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við notkun á Bretaris Genuair:

Algengar: geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Höfuðverkur
- Bólur í ennisholum (skútabólga)
- Kvef (nefkoksbólga)
- Hósti
- Niðurgangur
- Ógleði

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Svimi
- Munnþurrkur
- Bólga í munni (munnbólga)
- Hæsi (raddtruflun)
- Hraður hjartsláttur (hraðtaktur)
- Hjartsláttartilfinning (hjartsláttarónot)
- Óeðlilegur eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttartruflanir)
- Erfiðleikar við þvaglát (þvagteppa)
- Þokusýn
- Útbrot
- Kláði í húð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing eða hjúrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bretaris Genuair

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða á innöndunartækinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið innöndunartækið í pokaum þar til tímabil lyfjagjafar hefst.

Notið innan 90 daga frá því að pokinn er opnaður.

Ekki skal nota Bretaris Genuair ef umbúðir eru skemmdar eða ef átt hefur verið við þær.

Þegar síðasti skammturinn hefur verið tekinn skal farga innöndunartækinu. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bretaris Genuair inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aklíðíníumbrómíð. Í hverjum gefnum skammti eru 375 míkrogrömm aklíðíníumbrómíðs sem samsvarar 322 míkrogrömmum af aklíðíníumi.
- Önnur innihaldsefni eru mjólkursykurseinhýdrat (sjá kafla 2 „Bretaris Genuair inniheldur mjólkursykur“).

Lýsing á útliti Bretaris Genuair og pakkningastærðir

Bretaris Genuair er hvítt eða nánast hvítt duft.

Genuair innöndunartækið er hvítt með innbyggðum skammtavísi og grænum skömmtunarhnappi. Munnstykkinu er lokað með grænni hlífðarhettu sem hægt er að taka af. Innöndunartækið kemur í plastpoka.

Pakkningastærðir:

Askja sem inniheldur 1 innöndunartæki með 30 skömmtum.

Askja sem inniheldur 1 innöndunartæki með 60 skömmtum.

Askja sem inniheldur 3 innöndunartæki sem hvert er með 60 skömmtum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Deutschland

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

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

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

Eesti

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

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Slovenija

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

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Notkunarleiðbeiningar

Þessi kafli inniheldur upplýsingar um notkun Genuair innöndunartækisins. Mikilvægt er að lesa þessar upplýsingar vel vegna þess að hugsanlega virkar Genuair frábrugðið innöndunartækjum sem þú hefur áður notað. Leitaðu til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun innöndunartækisins.

Notkunarleiðbeiningunum er skipt í eftirfarandi kafla:

- Fyrstu skrefin
- Skref 1: Skammtur undirbúinn
- Skref 2: Andaðu lyfinu að þér
- Viðbótarupplýsingar

Fyrstu skrefin

Lestu þessar Notkunarleiðbeiningar áður en þú byrjar að nota lyfið.

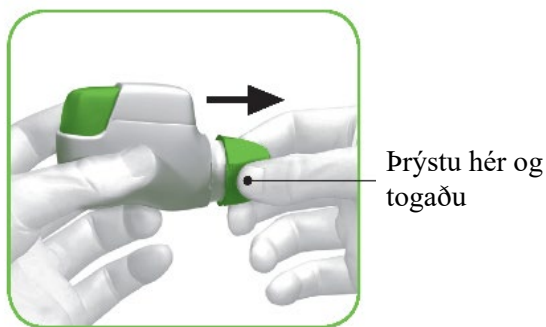
Kynntu þér einstaka hluta Genuair innöndunartækisins.



Mynd A

Fyrir notkun:

- Fyrir fyrstu notkun, rífdðu upp innsiglaða pokann og fjarlægðu innöndunartækið. Fargaðu pokanum.
- Ekki ýta á græna hnappinn fyrr en þú ert tilbúin(n) að taka skammt.
- Fjarlægðu hlífðarhettuna með því að þrýsta laust á örvarnar sem merktar eru á hvorri hlið (Mynd B).

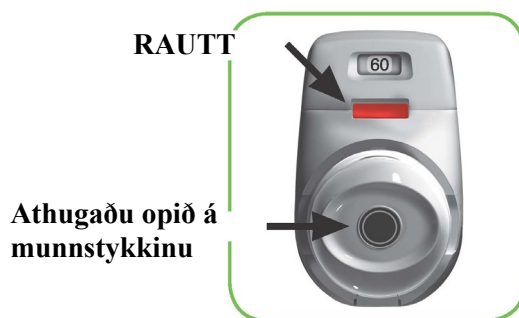


Mynd B

SKREF 1: Skammtur undirbúinn

1.1 Horfðu á op munnstykksins og gakktu úr skugga um að ekkert sé þar fyrir (Mynd C).

1.2 Horfðu á stjórnpluggann (á að vera rauður, Mynd C).



Mynd C

1.3 Haltu innöndunartækinu í láréttri stöðu með munnstykkið að þér þannig að græni hnappurinn vísi upp (Mynd D).



Mynd D

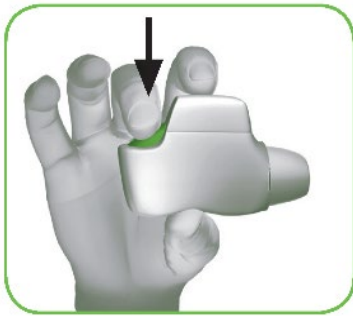
1.4 Þrýstu græna hnappinum alla leið niður til að hlaða skammt (Mynd E).

Þegar þú þrýstir hnappinum alla leið niður breytist litur stjórnpluggans úr rauðum í grænan.

Gakktu úr skugga um að græni hnappurinn vísi upp. **Ekki halla.**

1.5 Slepptu græna hnappinum (Mynd F).

Gakktu úr skugga um að þú sleppir hnappinum svo að innöndunartækið geti virkað á réttan hátt.



Mynd E



Mynd F

Stoppaðu og athugaðu:

1.6 Gakktu úr skugga um að stjórnslugginn sé nú grænn (Mynd G).

Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Farðu í „SKREF 2: Andaðu lyfinu að þér“.



Mynd G

Hvað gera skal ef stjórnglugginn er enn rauður eftir að þrýst hefur verið á hnappinn (Mynd H).



Mynd H

Skammturinn er ekki tilbúinn. Farðu aftur í „SKREF 1 Skammtur undirbúinn“ og endurtaktu skref 1.1 til 1.6.

SKREF 2: Andaðu lyfinu að þér

Lestu skref 2.1 til 2.7 að fullu fyrir notkun. Ekki halla.

- 2.1 Haltu innöndunartækinu frá munnum, og **andaðu alveg frá þér**. Ekki anda frá þér í innöndunartækið (Mynd I).



Mynd I

- 2.2 Haltu höfðinu uppréttu, settu munnstykkið milli varanna, og settu varirnar þétt utan um munnstykkið (Mynd J).

Ekki halda græna hnappinum niðri meðan þú andar að þér.



Mynd J

2.3 Andaðu **kröftuglega og djúpt** að þér í gegnum munninn. Andaðu að þér eins lengi og þú getur.

„Smellur“ gefur til kynna að þú sért að anda að þér á réttan hátt. Haltu áfram að anda að þér eins lengi og þú getur eftir að þú heyrir „smell“. Hugsanlega heyra sumir sjúklinga ekki „smell“. Notaðu stjórnsluggann til að ganga úr skugga um að þú hafir andað rétt að þér.

2.4 Fjarlægðu innöndunartækið úr munninum.

2.5 Haltu andanum niðri eins lengi og þú getur.

2.6 Andaðu hægt frá þér fjarri innöndunartækinu.

Sumir sjúklingar geta fundið kornótta áferð í munninum, eða milt sætt eða beiskt bragð. Ekki taka annan skammt jafnvel þó þú finnur ekki bragð eða áferð eftir innöndun.

Stoppaðu og athugaðu:

2.7 Gakktu úr skugga um að stjórnslugginn sé nú rauður (Mynd K). Þetta þýðir að þú hafir andað að þér lyfinu á réttan hátt.



Mynd K

Hvað gera skal ef stjórnslugginn er enn grænn eftir innöndun (Mynd L).



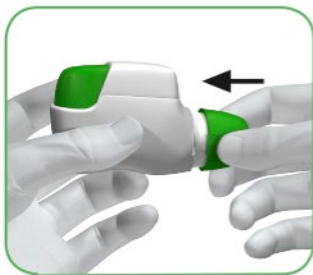
Mynd L

Þetta þýðir að þú hafir ekki andað að þér lyfinu á réttan hátt. **Farðu aftur í „SKREF 2 Andaðu lyfinu að þér“ og endurtaktu skref 2.1 til 2.7.**

Ef stjórnslugginn breytist ekki enn í rauðan gætir þú hafa gleymt að sleppa græna hnappinum fyrir innöndun, eða þú hefur ekki andað nógu kröftuglega að þér. Reyndu aftur ef þetta gerist. Gakktu úr skugga um að þú hafir sleppt græna hnappinum og að þú hafir andað alveg frá þér. Andaðu svo kröftuglega og djúpt að þér í gegnum munnstykkið.

Hafðu samband við lækinn ef stjórnslugginn er enn grænn eftir endurteknar tilraunir.

Settu hlífðarhettuna aftur á munnstykkið eftir hverja notkun (Mynd M), til að koma í veg fyrir að ryk og annað efni óhreinir innöndunartækið. Hentu innöndunartækinu ef þú týnir hettunni.



Mynd M

Viðbótarupplýsingar

Hvað á að gera ef þú óvart hleður skammt?

Geymdu innöndunartækið með hlífðarhettunni á þar til tími eru kominn á næsta skammt, fjarlægðu þá hettuna og byrjaðu á skrefi 1.6.

Hvernig virkar skammtavísirinn?

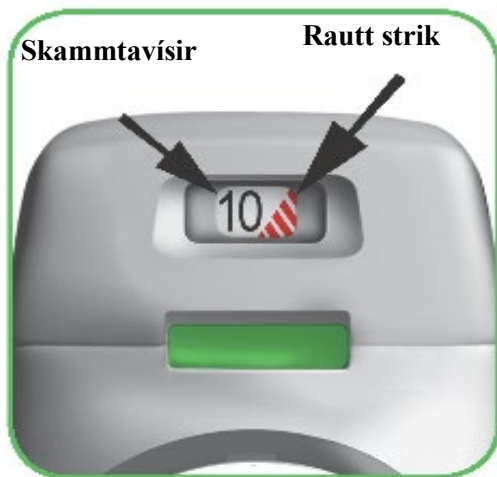
- Skammtavísirinn sýnir heildarfjölda skamta sem eftir eru í innöndunartækinu (Mynd N).
- Við fyrstu notkun inniheldur hvert innöndunartæki að minnsta kosti 60 skammta, eða að minnsta kosti 30 skammta, fer eftir þakningastærð.
- Í hvert skipti sem þú hleður skammti með því að þrýsta á græna hnappinn færir skammtavísirinn örlítið í átt að næstu tölu (50, 40, 30, 20, 10, eða 0).

Hvenær er þörf á nýju innöndunartæki?

Þú skalt fá þér nýtt innöndunartæki:

- Ef innöndunartækið lítur út fyrir að vera skemmt eða ef þú týnir hettunni, eða
- Þegar rautt strik birtist á skammtavísinum, þetta þýðir að þú ert að nálgast síðasta skammtinn (Mynd N), eða
- Ef innöndunartækið er tómt (Mynd O).

**Skammtavísir færir hægt frá 60 til 0:
60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**



Mynd N

Hvernig veistu að innöndunartækið er tómt?

Þegar græni hnappurinn fer ekki aftur í upphaflega stöðu og læsist í miðstöðu hefur þú náð síðasta skammtinum (Mynd O). Þótt græni hnappurinn sé læstur getur þú andað að þér síðasta skammtinum. Eftir það er ekki hægt að nota innöndunartækið aftur og þú þarft að byrja að nota nýtt innöndunartæki.



Mynd O

Hvernig á að hreinsa innöndunartækið?

ALDREI nota vatn til að hreinsa innöndunartækið, þar sem það getur eyðilagt lyfið.

Ef þú vilt hreinsa innöndunartækið skal einungis þurrka utanvert munnstykkið með þurrum pappírsklút eða -þurrku.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu fyrir skilyrta öryggisrannsókn án inngrips eftir markaðssetningu fyrir ofangreint lyf, eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að aklidíníum eykur hættuna á hjartsláttartruflunum og gáttatífi, samanborið við langverkandi beta2 örva og aðra langverkandi örva múskarínviðtaka. Að auki sýna niðurstöðurnar að samsetning aklidíníums/formóteróls eykur hættuna á hjartsláttartruflunum og gáttatífi samanborið við langverkandi beta2 örva og aðrar samsetningar langverkandi örva múskarínviðtaka/langverkandi beta2 örva. Þar af leiðandi, í ljósi þeirra gagna sem liggja fyrir samkvæmt lokaskýrslu fyrir öryggisrannsóknina eftir markaðssetningu, ályktar PRAC að ástæða sé til að breyta upplýsingum um lyfið.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ofangreind lyf telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna skuli breytt.