

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bretaris Genuair 322 mikrogrami inhalācijas pulveris

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ievadītā deva (deva, kas izdalās no iemuša) satur 375 µg aklidīnija bromīda, kas ir ekvivalents 322 µg aklidīnija (aclidinium). Tas atbilst 400 µg dozētai aklidīnija bromīda devai, kas ir ekvivalents 343 µg aklidīnija.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra ievadītā deva satur aptuveni 12 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris.

Balts vai gandrīz balts pulveris baltā inhalatorā ar integrētu devu indikatoru un zaļu dozēšanas pogu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bretaris Genuair ir indicēts kā bronhodilatators uzturošajā terapijā, lai atvieglotu simptomus pieaugušiem pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena 322 µg mikrogramu aklidīnija inhalācija divreiz dienā.

Ja deva tiek izlaista, nākošā deva ir jālieto cik vien drīz iespējams. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaisto devu nav jālieto.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bretaris Genuair nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem) HOPS gadījumā.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

Pacienti jāinstruē par to, kā pareizi ievadīt zāles, jo Genuair inhalators var darboties savādāk, nekā citi inhalatori, kurus pacienti lietojuši iepriekš. Ir svarīgi norādīt pacientiem, ka rūpīgi jāizlasa lietošanas norādījumi lietošanas instrukcijā, kas pievienota katram inhalatoram. Lietošanas norādījumus skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aklidīnija bromīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paradoksālās bronhospazmas:

Bretaris Genuair lietošana var izraisīt paradoksālās bronhospazmas. Šādos gadījumos Bretaris Genuair lietošana jāpārtrauc un jāapsver citu zāļu lietošana.

Slimības pasliktināšanās:

Aklidīnija bromīds ir uzturošs bronhodilatators un to nedrīkst lietot, lai atvieglotu akūtas bronhospazmu lēkmes, proti, kā glābšanas zāles. Ja, ārstējot pacientu ar aklidīnija bromīdu, HOPS intensitāte mainās tā, ka pacients uzskata par nepieciešamu lietot papildu glābšanas zāles, ir jāveic pacienta un pacienta ārstēšanas režīma atkārtota novērtēšana.

Iedarbība uz kardiovaskulāro sistēmu:

Pēc Bretaris Genuair lietošanas ir novērota aritmija, tostarp priekškambaru fibrilācija un paroksismāla tahikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem ar aritmiju, aritmiju anamnēzē vai aritmijas riska faktoriem Bretaris Genuair jālieto piesardzīgi.

Klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze par pacientiem ar kardiovaskulārām blakusslimībām ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šādas patoloģijas var ietekmēt antiholīnērgiskais darbības mehānisms.

Antiholīnērgiskā aktivitāte:

Sausa mute, ko novēro, lietojot antiholīnērgiskas zāles, ilgākā laika periodā var izraisīt zobu kariesu.

Atbilstoši tā antiholīnērgiskajai aktivitātei aklidīnija bromīds ir jālieto piesardzīgi pacientiem ar simptomātisku prostatas hiperplāziju, urīnpūšļa kakliņa nosprostošumu vai šaurā leņķa glaukomu (lai gan zāļu tieša saskare ar acīm ir ļoti maz iespējama).

Palīgvielas:

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aklidīnija bromīda lietošana kopā ar citām zālēm ar antiholīnērgisku iedarbību nav pētīta un nav ieteicama.

Lai gan nav veikti formāli pētījumi par zāļu mijiedarbību *in vivo*, inhalējamais aklidīnija bromīds ir lietot vienlaicīgi ar citām HOPS zālēm, tostarp simpatomimētiskiem bronhodilatatoriem, metilksantīniem, perorāliem un inhalējamiem steroīdiem bez klīniskiem pierādījumiem par zāļu mijiedarbību.

In vitro pētījumos konstatēts, ka nav sagaidāms, ka aklidīnija bromīds vai aklidīnija bromīda metabolīti terapeitiskās devās izraisīs mijiedarbību ar aktīvajām vielām, kas ir P-glikoproteīna (P-gp)

substrāts, vai aktīvajām vielām, kuras metabolizē citohroma P450 (CYP450) enzīmi un esterāzes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par aklidīnija bromīda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fetotoksicitāti tikai tādās devās, kas ir daudz augstākas nekā aklidīnija bromīda maksimālās devas cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Aklidīnija bromīdu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja sagaidāmie ieguvumi pārsniedz iespējamās riskus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai aklidīnija bromīds/ metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda nelielu aklidīnija bromīda/ metabolītu izdalīšanos ar pienu. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu ar Bretaris Genuair ir jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām uzrādīja nelielu fertilitātes samazināšanos tikai tādās devās, kas ir daudz augstākas nekā aklidīnija bromīda maksimālās devas cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tiek uzskatīts par maz ticamu, ka aklidīnija bromīda lietošana ieteicamajā devā ietekmēs cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aklidīnija bromīds var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Galvassāpju, reiboņa vai neskaidras redzes gadījumi pēc aklidīnija bromīda lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu) var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ar Bretaris Genuair bija galvassāpes (6,6%) un nazofaringīts (5,5%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz blakusparādību nekoriģētu biežumu (t.i., uz Bretaris Genuair attiecinātiem notikumiem), kas novērotas ar Bretaris Genuair 322 µg (636 pacientiem) apvienotā 6 mēnešu un divu 3 mēnešu ilgu randomizētu, ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu analīzē vai pēcreģistrācijas pētījumu rezultātos.

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā 1791 pacients ar vidēji smagu vai ļoti smagu HOPS terapijā saņēma Breatris Genuair līdz 36 mēnešiem, netika atklātas citas nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmas klase	Ieteiktais termins	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Sinusīts	Bieži
	Nazofaringīts	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Reti
	Angioedēma	Nav zināms
	Anafilaktiskās reakcijas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk

Acu bojājumi	Neskaidra redze	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Aritmija, tostarp priekškambaru fibrilācija un paroksismāla tahikardija	Retāk
	Tahikardija	Retāk
	Sirdsklauves	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Bieži
	Disfonija	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
	Sausa mute	Retāk
	Stomatīts	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Retāk
	Nieze	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Urīna aizture	Retāk

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Augstas aklidīnija bromīda devas var izraisīt antiholīnērgiskas iedarbības pazīmes un simptomus. Tomēr vienreizēji inhalētas līdz 6 000 µg lielas aklidīnija bromīda devas veselām personām neizsauc sistēmiskas antiholīnērgiskas nevēlamas blakusparādības. Turklāt pēc 7 dienu ilgas aklidīnija bromīda lietošanas divreiz dienā devās līdz 800 µg veselām personām nenovēroja klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības.

Akūta intoksikācija, nejauši norijot aklidīnija bromīdu, ir maz ticama sakarā ar tā zemo perorālo biopieejamību un ar elpu iedarbināmo Genuair inhalatora dozēšanas mehānismu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, antiholīnērgiskie līdzekļi; ATĶ kods: R03BB05.

Darbības mehānisms

Aklidīnija bromīds ir konkurējošs, selektīvs muskarīna receptoru antagonists (pazīstams arī kā antiholīnērgisks līdzeklis) ar ilgāku uzturēšanās laiku M₃ receptoros nekā M₂ receptoros. M₃ receptori mediē elpceļu gludo muskuļu saraušanos. Ieelpots aklidīnija bromīds iedarbojas lokāli plaušās, antagonizējot elpceļu gludo muskuļu M₃ receptorus un izraisot bronhu paplašināšanos. Neklīniskie *in vitro* un *in vivo* pētījumi parādīja ātru, no aklidīnija devas atkarīgu un ilgstošu acetilholīna izraisītu bronhu sašaurināšanās inhibēšanu. Aklidīnija bromīds ātri noārdās plazmā, tāpēc sistēmisko antiholīnērgisko blakusparādību līmenis ir zems.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskās efektivitātes pētījumi parādīja, ka Bretaris Genuair nodrošināja klīniski nozīmīgus plaušu funkcijas uzlabojumus (mērot ar forsētas izelpas tilpumu 1 sekundē [FEV₁]) 12 stundu garumā pēc rīta un vakara lietošanas, kas bija novērojama 30 minūtes pēc pirmās devas.

(pieaugums no sākuma stāvokļa par 124-133 ml). Maksimālā bronhu paplašināšanās tika sasniegta 1-3 stundu laikā pēc devas lietošanas, ar vidējiem maksimālajiem FEV₁ uzlabojumiem 227-268 ml, salīdzinot ar sākuma stāvokli, līdzsvara koncentrācijā.

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot aklidīnija bromīdu (200 µg vai 800 µg) reizi dienā 3 dienas veselām personām, rūpīgā QT pētījumā netika novērota ietekme uz QT intervālu (koriģējot ar Fridericia vai Bazett metodi vai individuāli).

Turklāt netika novērota klīniski nozīmīga Bretaris Genuair ietekme uz sirds ritmu 24 stundu Holtera monitoringā pēc 3 mēnešu ārstēšanas 336 pacientiem (no kuriem 164 saņēma Bretaris Genuair 322 µg divreiz dienā).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Bretaris Genuair 3. fāzes klīniskā attīstības programma ietvēra 269 pacientus, kas tika ārstēti ar Bretaris Genuair 322 µg divreiz dienā vienā 6 mēnešu ilgā randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, un 190 pacientus, kas tika ārstēti ar Bretaris Genuair 322 µg divreiz dienā 3 mēnešu ilgā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā. Efektivitāti vērtēja, mērot plaušu funkciju un pēc simptomātiskiem rezultātiem, piemēram, elpas trūkuma, slimībai specifiska veselības stāvokļa, glābšanas zāļu lietošanas un slimības saasināšanās gadījumiem. Ilgtermiņa drošuma pētījumos Bretaris Genuair tika saistīts ar bronhu paplašināšanas efektivitāti, lietojot ārstēšanai 1 gadu.

Bronhu paplašināšanās

Pacientiem, kas 6 mēnešu pētījumā saņēma Bretaris Genuair 322 µg divreiz dienā, bija klīniski nozīmīga plaušu funkcijas uzlabošanās (mērot ar FEV₁). Maksimālo bronhus paplašinošo iedarbību novēroja no pirmās dienas un tā saglabājās visā 6 mēnešu ārstēšanas laikā. Pēc 6 mēnešu ārstēšanas vidējais rīta pirmsdevas (zemākā punkta) FEV₁ uzlabojums, salīdzinot ar placebo, bija 128 ml (95% TI=85-170; p<0,0001).

Līdzīgus rezultātus novēroja 3 mēnešu ilgajā Bretaris Genuair pētījumā.

Slimībai specifiskais veselības stāvoklis un simptomātiskie ieguvumi

Bretaris Genuair deva klīniski nozīmīgus uzlabojumus attiecībā uz elpas trūkumu (vērtējot pēc pārejošas dispnojas indeksa, Transitional Dyspnoea Index [TDI]) un slimībai specifiska veselības stāvokļa (vērtējot pēc Sv. Džordža Elpceļu anketas, St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Simptomu uzlabojumi pēc 6 mēnešu ilgā ārstēšanas ar Bretaris Genuair ir parādīti tabulā zemāk.

Mainīgais	Ārstēšana		Uzlabojums pret placebo	p vērtība
	Bretaris Genuair	Placebo		
TDI				
Pacientu daļa procentos, kas sasniedza MCID ^a	56,9	45,5	1,68 reizes ^c lielāka iespējamība	0,004
Vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa	1,9	0,9	1,0 vienība	<0,001
SGRQ				
Pacientu daļa procentos, kas sasniedza MCID ^b	57,3	41,0	1,87 reizes ^c lielāka iespējamība	<0,001
Vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa	-7,4	-2,8	-4,6 vienības	<0,0001

a Minimālā klīniski nozīmīgā atšķirība (MCID) vismaz 1 TDI vienības izmaiņa.

b MCID vismaz -4 SGRQ vienību izmaiņa.

c Izredžu attiecība, iespējamība sasniegt MCID salīdzinājumā ar placebo.

Pacientiem, kurus ārstēja ar Bretaris Genuair, bija mazāk vajadzīgas glābšanas zāles nekā pacientiem, kas saņēma placebo (pēc 6 mēnešiem samazinājums par 0,95 inhalācijām dienā [p=0,005]). Bretaris

Genuair uzlaboja arī dienas HOPS simptomus (dispnoja, klepus un krēpu veidošanās), kā arī nakts laika un agra rīta simptomus.

Apvienotā efektivitātes analīze 6 mēnešu un 3 mēnešu placebo kontrolētiem pētījumiem parādīja statistiski nozīmīgu samazinājumu vidēji līdz smagu slimības saasinājumu biežumā (kad bija nepieciešama ārstēšana ar antibiotikām vai kortikosteroīdiem vai rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija), lietojot aklidīniju 322 µg divreiz dienā, salīdzinājumā ar placebo (attiecība uz pacientu gadā: 0,31 pret 0,44, respektīvi; $p=0,0149$).

Līdz 3 gadus ilgs ilgtermiņa drošuma un efektivitātes klīniskais pētījums

Aklidīnija bromīda ietekme uz būtisku nevēlamu kardiovaskulāru komplikāciju (*MACE – major adverse cardiovascular events*) rašanos tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā par 3630 pieaugušiem pacientiem vecumā no 40 līdz 91 gadam ar vidēji smagu vai ļoti smagu HOPS, kas terapiju saņēma līdz 36 mēnešus ilgi. 58,7 % pētījuma dalībnieku bija vīrieši un 90,7 % – eiropēidās rases pārstāvji; vidējais FEV1 pēc bronhodilatatora lietošanas bija 47,9 % prognozētās vērtības, bet vidējais vērtējums *CAT (COPD Assessment Test – HOPS novērtēšanas testā)* bija 20,7. Visiem pacientiem anamnēzē bija kardiovaskulāra vai cerebrovaskulāra slimība un/vai nozīmīgi kardiovaskulārā riska faktori. 59,8 % pacientu 12 mēnešu laikā pirms atlases apmeklējuma ir bijis vismaz viens HOPS paasinājums. Aptuveni 48 % pētījumā iesaistīto pacientu bija vismaz viena dokumentēta kardiovaskulāra komplikācija anamnēzē, cerebrovaskulāra slimība (13,1 %), sirds vainagartērijas slimība (35,4 %), perifērisko asinsvadu slimība vai mijklibošana anamnēzē (13,6 %).

Pētījuma plānojums bija balstīts uz mērķa kritērija notikumu skaitu, un tas tika pārtraukts, tiklīdz novērotais *MACE* epizožu skaits bija pietiekams primārās drošuma analīzes veikšanai. Ja novēroja *MACE* notikuma iestāšanos pacienti pārtrauca zāļu lietošanu un pētījuma ietvaros nonāca pēcterapijas novērošanas posmā. Atbilstoši pētnieka novērtējumam 70,7 % pacientu pabeidza pētījumu. Terapijas lietošanas ilguma mediāna Bretaris Genuair un placebo grupā bija attiecīgi 1,1 un 1 gads. Pētījuma dalības ilguma mediāna Breatriis Genuair un placebo grupā bija attiecīgi 1,4 un 1,3 gadi.

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajai *MACE* epizodei, un tā bija definēta kā jebkura no turpmāk norādītajām, izskatītajām komplikācijām – kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) vai neletāls išēmisks insults. Vismaz viena *MACE* epizode aklidīnija un placebo grupā tika novērota attiecīgi 3,85 % un 4,23 % pacientu. Pacientiem ar HOPS Bretaris Genuair pievienošana pamatterapijai nepalielināja *MACE* risku salīdzinājumā ar placebo (riska attiecība [*hazard ratio HR*] 0,89; 95 % TI: 0,64-1,23). Ticamības intervāla augšējā robežā neietilpa iepriekš definētais riska sliekšnis 1,8.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu biežums uz pacientu gadā terapijas pirmā gada laikā. Pacientiem Bretaris Genuair grupā tas statistiski nozīmīgi samazinājās par 22 % salīdzinājumā ar placebo (biežumu attiecība [*rate ratio RR*] 0,78; 95 % TI: 0,68-0,89; $p<0,001$). Bretaris Genuair grupā terapijas lietošanas laikā salīdzinājumā ar placebo statistiski nozīmīgi par 35 % samazinājās arī ar HOPS paasinājumiem saistīto hospitalizāciju biežums terapijas pirmajā gadā (RR 0,65; 95 % TI: 0,48-0,89; $p=0,006$).

Bretaris Genuair grupā terapijas lietošanas laikā statistiski nozīmīgi palielinājās laiks līdz pirmajam vidēji smagam vai smagam paasinājumam salīdzinājumā ar placebo. Pacientiem aklidīnija bromīda grupā paasinājuma relatīvā riska samazinājums bija 18 % (HR 0,82; 95 % TI: 0,73-0,92; $p<0,001$).

Vingrinājumu panesamība

3 nedēļu ilgā krusteniskā, randomizētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā Bretaris Genuair bija saistīta ar statistiski nozīmīgu vingrinājumu izturības laika uzlabojumu, salīdzinot ar placebo, kas bija 58 sekundes (95% TI=9- 108; $p=0,021$; pirmsārstēšanas vērtība: 486 sekundes). Bretaris Genuair statistiski nozīmīgi samazināja plaušu hiperinflāciju miera stāvoklī (funkcionālā reziduālā kapacitāte [FRC]=0,197 l [95% TI=0,321, 0,072; $p=0,002$]; reziduālais tilpums [RV]=0,238 l [95% TI=0,396, 0,079; $p=0,004$]) un arī uzlaboja minimālo ieelpas tilpumu (par 0,078 l; 95% TI=0,01, 0,145; $p=0,025$).

un samazināja elpas trūkumu vingrinājumu laikā (Borga skala) (par 0,63 Borga vienībām; 95% TI=1,11, 0,14; p=0,012).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Bretaris Genuair pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar HOPS (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Aklidīnija bromīds ātri uzsūcas no plaušām, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā pēc 5 minūtēm no inhalācijas brīža veselām personām un parasti pirmo 15 minūšu laikā HOPS pacientiem. Neizmainīta aklidīnija veidā sistēmisko asinsriti sasniedz mazāk nekā 5% no inhalētās devas, kas ir ļoti zema daļa.

Līdzsvara koncentrācija plazmā pēc 400 µg aklidīnija bromīda sausa pulvera inhalācijas HOPS pacientiem bija aptuveni 224 pg/ml. Līdzsvara koncentrācija plazmā pēc divām devām dienā tika sasniegta pēc septiņām dienām.

Izkliede

Ar Genuair inhalatoru inhalētā aklidīnija bromīda nogulsnešanās visā plaušu tilpumā sasniedza apmēram 30% no iemērītās devas.

Aklidīnija bromīda saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām, kas noteikta *in vitro*, visticamāk atbilst metabolītu saistībai ar olbaltumvielām, notiekot aklidīnija bromīda ātrai hidrolīzei plazmā. Ar plazmas olbaltumvielām saistījās 87% no karboksilskābes metabolīta un 15% no spirta metabolīta. Galvenā aklidīnija bromīdu saistošā plazmas olbaltumviela ir albumīns.

Biotransformācija

Aklidīnija bromīds ātri un lielā mērā hidrolizējas par tā farmakoloģiski neaktīvajiem spirta un karboksilskābes atvasinājumiem. Hidrolīze notiek gan ķīmiski (neenzimātiski), gan enzīmātiski ar esterāzēm. Galvenā cilvēka esterāze, kas iesaistīta hidrolīzē, ir butirilholīna esterāze. Pēc inhalācijas skābes metabolīta līmenis plazmā ir aptuveni 100 reizes augstāks par spirta metabolīta un neizmainītas aktīvās vielas līmeni.

Inhalētā aklidīnija bromīda zemā absolūtā biopieejamība (<5%) ir tāpēc, ka aklidīnija bromīds tiek pakļauts plašai sistēmiskai un presistēmiskai hidrolīzei, kas vai nu uzkrājas plaušās vai tiek norīts.

Biotransformācijai ar CYP450 enzīmiem ir maza nozīme kopējā metaboliskā aklidīnija bromīda eliminācijā.

In vitro pētījumi parādīja, ka aklidīnija bromīds terapeitiskā devā vai tā metabolīti neinhibē vai neinducē nevienu no citohroma P450 (CYP450) enzīmiem un neinhibē esterāzes (karboksilesterāzi, acetilholīnesterāzi un butirilholīnesterāzi). *In vitro* pētījumi parādīja, ka aklidīnija bromīds vai aklidīnija bromīda metabolīti nav P-glikoproteīna substrāti vai inhibitori.

Eliminācija

HOPS pacientiem pēc 400 µg devas inhalācijas divas reizes dienā aklidīnija bromīda terminālais eliminācijas pusperiods un efektīvais eliminācijas pusperiods ir attiecīgi aptuveni 14 stundas un 10 stundas.

Pēc 400 µg radioaktīvi iezīmēta aklidīnija bromīda intravenozas ievadīšanas veselām personām ar urīnu kā neizmainīts aklidīnija bromīds tika izvadīts apmēram 1% no devas. Kā metabolīti tika izvadīti līdz 65% devas ar urīnu un līdz 33% ar fecēm.

Pēc 200 µg un 400 µg aklidīnija bromīda inhalācijas veselām personām un HOPS pacientiem neizmainīta aklidīnija izvadīšana ar urīnu bija ļoti maza, apmēram 0,1% no ievadītās devas, kas norāda, ka izvadīšanai caur nierēm ir maza nozīme no kopējās aklidīnija izvadīšanas no plazmas.

Linearitāte/nelinearitāte

Aklidīnija bromīdam terapeitiskā koncentrāciju intervālā ir lineāra kinētika un no laika neatkarīga farmakokinētika.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Aklidīnija bromīda farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu HOPS ir līdzīgas pacientiem vecumā no 40 līdz 59 gadiem un pacientiem ≥ 70 gadiem. Tāpēc gados vecākiem pacientiem nav vajadzīga devas pielāgošana.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tā kā aklidīnija bromīds metabolizējas, galvenokārt ķīmiski un enzimatiski sašķeļoties plazmā, maz ticams, ka aknu darbības traucējumi ietekmē tā sistēmisko koncentrāciju. HOPS pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav vajadzīga devas pielāgošana.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar normālu nieru funkciju un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nenovēroja nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības. Tāpēc HOPS pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav vajadzīga devas pielāgošana un papildu monitorings.

Etniskā rase

Pēc atkārtotām inhalācijām, aklidīnija bromīda sistēmiskā ietekme pēc novērojumiem bija līdzīga japāņu un baltās rases pacientiem.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Tā kā aklidīnija bromīds darbojas lokāli plaušās un tiek ātri noārdīts plazmā, nav tiešas attiecības starp farmakokinētiku un farmakodinamiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību uz kardiovaskulārajiem parametriem (paātrinātā sirdsdarbība suņiem), reproduktīvo toksicitāti (fetotoksiskie efekti) un fertilitāti (neliels apaugļošanās biežuma, *corpora lutea* skaita samazinājums un pirms- un pēcimplantācijas zudums) novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Neklīniskajos toksicitātes pētījumos novērotā zemā toksicitāte daļēji saistīta ar aklidīnija bromīda ātro metabolismu plazmā un nozīmīgas farmakoloģiskās aktivitātes trūkumu metabolītiem. Drošības robežas cilvēka sistēmiskai iedarbībai ar 400 µg devu divreiz dienā salīdzinājumā ar līmeņiem, kuros nenovērojamas nelabvēlīgas blakusparādības, šajos pētījumos bija no 7 līdz 73 reizes lielākas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Izlietot 90 dienu laikā pēc maisiņa atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabājiēt inhalatoru maisiņā līdz tā lietošanas perioda sākumam.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Inhalatora ierīce ir no vairākām daļām sastāvoša ierīce. Tā ir izgatavota no polikarbonāta, akrilnitrila-butadiēna-stirola, polioksimetilēna, poliestera-butilēna-tereftalāta, polipropilēna, polistirola un nerūsoša tērauda. Tā ir baltā krāsā, ar integrētu devu indikatoru un zaļu dozēšanas pogu. Iemutis ir nosepts ar noņemamu zaļu aizsargvāciņu. Inhalators tiek piegādāts plastmasas lamināta maisiņā un ievietots kartona kastītē.

Kastīte, kas satur 1 inhalatoru ar 30 devām.

Kastīte, kas satur 1 inhalatoru ar 60 devām.

Kastīte, kas satur 3 inhalatorus ar 60 devām katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas norādījumi

Kā sākt lietošanu.

Pirms šo zāļu lietošanas izlasiet šos lietošanas norādījumus.

Iepazīstieties ar visām Jūsu Genuair inhalatora sastāvdaļām.

Kontroles lodziņš

Zaļš = inhalators gatavs lietošanai

Devu indikators

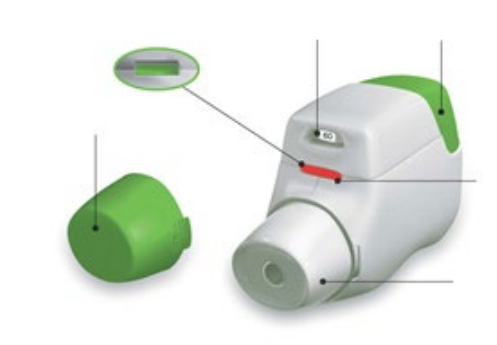
Aizsargvāciņš

Zaļa poga

Kontroles lodziņš

Sarkans = apstiprina pareizu inhalēšanu

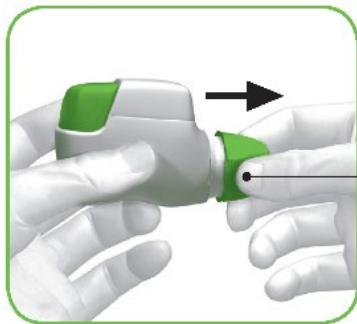
Iemutnis



A Attēls

Pirms lietošanas:

- a. Pirms pirmās lietošanas atplēsiet noslēgto maisiņu un izņemiet inhalatoru. Izmetiet maisiņu.
- b. Nespiediet zaļo pogu, pirms esat gatavs ieelpot devu.
- c. Noņemiet vāciņu, viegli saspiežot pie bultiņām, kas iezīmētas katrā pusē (B attēls).



Saspiediet un
pavelciet

B attēls

1. DARBĪBA: devas sagatavošana

- 1.1. Ielūkojieties iemutņa atverē un pārlicinieties, ka nekas to nenosprosto (C attēls).
- 1.2. Aplūkojiet kontroles lodziņu (tam jābūt sarkanam, C attēls).

SARKANS

**Pārbaudiet iemutņa
atveri**



C attēls

- 1.3. Turiet inhalatoru horizontāli ar iemutni pret sevi un zaļo pogu tieši uz augšu (D attēls).



D attēls

1.4. Nospiediet zaļo pogu līdz galam, lai ielādētu savu devu (E attēls).

Kad nospiežat pogu līdz galam, kontroles lodziņa krāsa mainās no sarkanas uz zaļu.

Pārliecinieties, ka zaļā poga ir augšpusē. **Neturiet slīpi.**

1.5. Atlaidiet zaļo pogu (F attēls).

Obligāti atlaidiet pogu, lai inhalators varētu darboties pareizi.



E attēls



F attēls

Apstājieties un pārbaudiet:

1.6. Pārliecinieties, ka kontroles lodziņš tagad ir zaļš (G attēls).

Jūsu zāles tagad ir gatavas lietošanai.

Pārejiet pie 2. DARBĪBAS "Zāļu ieelpošana".



G attēls

Kā rīkoties, ja pēc pogas nospiešanas lodziņš vēl aizvien ir sarkans (H attēls).



H attēls

Deva nav sagatavota. Pārejiet pie 1. DARBĪBAS “Devas sagatavošana”

2. DARBĪBA: zāļu ieelpošana

Pirms lietošanas izlasiet aprakstu no 2.1. līdz 2.7. darbībai. Neturiet slīpi.

2.1. Aizgriezieties no inhalatora un **pilnībā izelpojiet**. Nekādā gadījumā neizelpojiet inhalatorā (I attēls).



I attēls

2.2. Turiet galvu taisni, ielieciet iemutni starp lūpām, un cieši aptveriet to ar lūpām (J attēls).

Inhalācijas laikā neturiet zaļo pogu nospiestu.



J attēls

2.3. **Spēcīgi un dziļi ieelpojiet** caur muti. Turpiniet ieelpot pēc iespējas ilgāk.

Skaņa “klik” ļaus saprast, ka lietojat inhalatoru pareizi. Turpiniet elpot pēc iespējas ilgāk pēc tam, kad izdzirdēsīt skaņu “klik”. Daži pacienti, iespējams, nedzirdēs skaņu “klik”. Izmantojiet kontroles lodziņu, lai pārliecinātos, ka Jūs ieelpojāt zāles pareizi.

2.4. Izņemiet inhalatoru no mutes.

2.5. Aizturiet elpu pēc iespējas ilgāk.

2.6. Aizgriezieties no inhalatora un lēni izelpojiet.

Dažiem pacientiem mutē var rasties graudaina sajūta vai arī viņi var sajust viegli saldu vai nedaudz rūgtu garšu. Nelietojiet papildu devu, ja Jūs pēc inhalācijas neko nesagaršojat un Jums nerodas graudaina sajūta.

Apstājieties un pārbaudiet:

2.7. Pārliecinieties, ka kontroles lodziņš tagad ir sarkans (K attēls). Tas nozīmē, ka Jūs ieelpojāt savas zāles pareizi.



K attēls

Kā rīkoties, ja lodziņš pēc inhalācijas joprojām ir zaļš (L attēls).



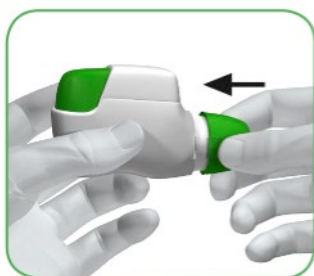
L attēls

Tas nozīmē, ka Jūs neesat ieelpojis savas zāles pareizi. **Atkārtojiet 2. DARBĪBU “Zāļu ieelpošana” un veiciet no 2.1. līdz 2.7. darbībai.**

Ja kontroles lodziņš vēl aizvien nekļūst sarkans, Jūs, iespējams, aizmirsāt pirms ieelpošanas atlaist zaļo pogu vai arī Jūs neieelpojāt pietiekami spēcīgi. Ja tā notiek, mēģiniet vēlreiz. Pārliecinieties, ka Jūs esat atlaidis zaļo pogu un pilnībā izelpojis. Tad spēcīgi un dziļi ieelpojiet pa iemutni.

Lūdzu, sazinieties ar savu ārstu, ja kontroles lodziņš pēc atkārtotajiem mēģinājumiem vēl aizvien ir sarkans.

Pēc katras lietošanas no jauna uzlieciet iemutnim aizsargvāciņu (M attēls), lai nepieļautu inhalatora piesārņošanu ar putekļiem un citām vielām. Inhalators ir jāizmet, ja pazaudējāt tā vāciņu.



M attēls

Papildu informācija

Kā rīkoties, ja nejauši sagatavojāt devu?

Uzglabājiēt inhalatoru ar uzliktu vāciņu, līdz ir pienākusi nākamā reizes zāļu inhalēšanai, tad noņemiet vāciņu un sāciet ar 1.6. darbību.

Kā darbojas devu indikators?

- Devu indikators parāda kopējo inhalatorā palikušo devu skaitu (N attēls).
- Pirmajā lietošanas reizē katrs inhalators nodrošinās vismaz 60 vai vismaz 30 devas, atkarībā no iepakojuma lieluma.
- Ik reizi, kad, nospiežot zaļo pogu, ielādējat devu, devu indikators pārvietojas nedaudz tuvāk nākamajam skaitlim (50, 40, 30, 20, 10 vai 0).

Kad ir jāiegādājas jauns inhalators?

Jauns inhalators ir jāiegādājas:

- ja Jūsu inhalators izskatās bojāts vai Jūs pazaudējat tā vāciņu vai

- kad devu indikatorā parādās **sarkani svītrotā** josla, tā liecina, ka drīzumā būs pienākusi pēdējā deva (N attēls), vai
- ja Jūsu inhalators ir tukšs (O attēls).

Devu indicators lēni pārvietojas no 60 līdz 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



N attēls

Kā uzzināt, ka inhalators ir tukšs?

Kad zaļā poga vairs pilnībā neatgriezīsies augšējā stāvoklī, bet paliks fiksēta vidus stāvoklī, inhalācijai ir sagatavota pēdējā deva (O attēls). Pat ja zaļā poga ir nofiksēta, pēdējo devu vēl aizvien var ieelpot. Pēc tam inhalatoru vairs nevar lietot, un Jums jāsāk lietot jauns inhalators.



O attēls

Kā tīrīt inhalatoru?

NEKAD nelietojiet ūdeni, lai tīrītu inhalatoru, jo tas var sabojāt zāles.

Ja vēlaties notīrīt savu inhalatoru, vienkārši noslaukiet iemutņa ārpusi ar sausu salveti vai papīra dvieli.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 20. jūlijs
Pārreģistrācijas datums: 2017. gada 20. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS (-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTIBA SUN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunināmie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunināmo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bretaris Genuair 322 mikrogrami inhalācijas pulveris
aclidinium (aclidinium bromide)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ievadītā deva satur 375 mikrogramus aklidīnija bromīda, kas ekvivalents 322 mikrogramiem aklidīnija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: laktozi

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 inhalators, kas satur 30 devas
1 inhalators, kas satur 60 devas
3 inhalatori, kuri katrs satur 60 devas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Inhalācijām

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 90 dienu laikā pēc maisiņa atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabājiēt Genuair inhalatoru maisiņā līdz tā lietošanas perioda sākumam.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

Covis (Covis logotips)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/781/001 30 devas
EU/1/12/781/002 60 devas
EU/1/12/781/003 3 inhalatori, kas satur 60 devas.

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bretaris genuair

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Inhalatora etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bretaris Genuair 322 µg inhalācijas pulveris
aclidinium (aclidinium bromide)
Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 90 dienu laikā pēc maisiņa atvēršanas.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 devas
60 devas

6. CITA

Covis (Covis logotips)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Bretaris Genuair 322 mikrogrami inhalācijas pulveris Aclidinium (aclidinium bromide)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bretaris Genuair un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bretaris Genuair lietošanas
3. Kā lietot Bretaris Genuair
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bretaris Genuair
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Bretaris Genuair un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Bretaris Genuair

Bretaris Genuair aktīvā sastāvdaļa ir aklidīnija bromīds, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bronhodilatoriem. Bronhodilatori atslābina elpceļus un notur bronhiolas atvērtas. Bretaris Genuair ir sausā pulvera inhalators, kas izmanto Jūsu elpu, lai nogādātu zāles tieši Jūsu plaušās. Tas atvieglo elpošanu hroniskas obstruktīvās plaušu slimības (HOPS) pacientiem.

Kādam nolūkam lieto Bretaris Genuair

Bretaris Genuair ir indicēts elpceļu paplašināšanai un HOPS simptomu mazināšanai. HOPS ir nopietna, ilgstoša plaušu slimība, kurai raksturīga apgrūtināta elpošana. Regulāra Bretaris Genuair lietošana var palīdzēt, kad Jums turpinās ar slimību saistīts elpas trūkums, un tas palīdzēs samazināt slimības ietekmi uz ikdienas dzīvi un samazinās slimības paasinājumu (vairākas dienas ilga HOPS simptomu pastiprināšanās) skaitu.

2. Kas Jums jāzina pirms Bretaris Genuair lietošanas

Nelietojiet Bretaris Genuair šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aklidīnija bromīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bretaris Genuair lietošanas konsultējiēties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jūs redzat oreolus ap gaismām vai krāsainiem attēliem (glaukoma);
- ja Jums ir palielināta prostata, urinēšanas traucējumi vai urīnpūšļa blokāde.

Bretaris Genuair ir indicēts uzturošajai ārstēšanai un, tās nedrīkst lietot pēkšņas elpas trūkuma lēkmes vai sēkšanas ārstēšanai. Ja Jūsu HOPS simptomi (elpas trūkums, sēkšana vai klepus) neuzlabojas vai pasliktinās, sazinieties ar ārstu cik vien drīz iespējams.

Sausa mute, ko novēro, lietojot tādas zāles kā Bretaris Genuair, lietojot ilgākā laika periodā, var izraisīt zobu bojājumu. Tāpēc, lūdzu, atcerieties pievērst uzmanību mutes higiēnai.

Pārtrauciet lietot Bretaris Genuair un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības:

- ja tūlīt pēc šo zāļu lietošanas Jums ir spiedoša sajūta krūškurvī, klepus, sēkšana vai elpas trūkums. Tās var būt bronhospazmu pazīmes.

Bērni un pusaudži

Bretaris Genuair nedrīkst lietot bērni vai pusaudži, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Bretaris Genuair

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Informējiet savu ārstu, ja esat lietojis vai lietojat līdzīgas zāles elpošanas traucējumiem, piemēram, zāles, kas satur tiotropiju, ipratropiju. Jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts. Nav ieteicams lietot Bretaris Genuair kopā ar šīm zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot Bretaris Genuair, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai barojat ar krūti, ja vien ārsts to nav licis darīt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Bretaris Genuair var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt galvassāpes, reiboņus vai neskaidru redzi. Ja rodas kāds no šiem simptomiem, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, līdz galvassāpes un reibonis pāriet un redze atgriežas normālā stāvoklī.

Bretaris Genuair satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Bretaris Genuair

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena inhalācija divreiz dienā, no rīta un vakarā.

Bretaris Genuair iedarbība ilgst 12 stundas, tāpēc Jums jācenšas lietot Bretaris Genuair inhalatoru vienā un tajā pašā laikā katru rītu un vakaru. Tas nodrošinās, ka Jūsu ķermenī vienmēr būs pietiekams zāļu daudzums, lai palīdzētu Jums elpot vieglāk dienā un naktī. Tas arī palīdzēs atcerēties to lietot.

Ieteicamo devu var lietot gados vecāki cilvēki un pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Nav nepieciešama devas pielāgošana.

HOPS ir ilgstoša slimība, tāpēc ir ieteicams lietot Bretaris Genuair katru dienu, divreiz dienā un ne tikai tad, kad novērojat elpošanas traucējumus vai citus HOPS simptomus.

Skatīt “Lietošanas norādījumi” lietošanas instrukcijas beigās par Genuair inhalatora lietošanu. Ja neesat pārliecināts par to, kā lietot Bretaris Genuair, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs varat lietot Bretaris Genuair jebkurā laikā pirms vai pēc uztura vai dzēriena.

Ja esat lietojis Bretaris Genuair vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis Bretaris Genuair vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Bretaris Genuair

Ja esat aizmirsis Bretaris Genuair devu, ieelpojiet devu, līdzko par to atceraties. Tomēr, ja tas ir tuvu nākamās devas lietošanas reizei, izlaidiet aizmirsto devu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Bretaris Genuair

Šīs zāles ir ilgstošai lietošanai. Ja vēlaties pārtraukt ārstēšanu, vispirms aprunājieties ar savu ārstu, jo Jūsu simptomi var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas sastopamas reti (var izpausties 1 no 1000 cilvēkiem). Ja Jums rodas sejas, rīkles, lūpu vai mēles pietūkums (ar vai bez elpošanas vai rīšanas grūtībām), reibonis vai ģībšana, paātrināta sirdsdarbība vai stipri niezoši pacēlumi uz ādas (nātrene), pārtrauciet zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tie var būt alerģiskas reakcijas simptomi.

Lietojot Bretaris Genuair, var būt šādas blakusparādības:

Bieži: var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Galvassāpes
- Deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts)
- Saaukstēšanās (nazofaringīts)
- Klepus
- Caureja
- Slikta dūša

Retāk: var izpausties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Reibonis
- Sausa mute
- Mutes dobuma iekaisums (stomatīts)
- Aizsmakums (disfonija)
- Paātrināta sirdsdarbība (tahikardija)
- Sirdsklauves (palpitācija)
- Patoloģiska vai neregulāra sirdsdarbība (aritmija)
- Grūtības urinēt (urīna aizture)
- Neskaidra redze
- Izsitumi
- Ādas nieze

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bretaris Genuair

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz inhalatora etiķetes un kartona kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabājiet Genuair inhalatoru maisiņā līdz tā lietošanas perioda sākumam.

Izlietot 90 dienu laikā pēc maisiņa atvēršanas.

Nelietojiet Bretaris Genuair, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts, vai tam redzamas atvēršanas pazīmes.

Pēc pēdējās devas izlietošanas inhalators ir jāizmet. Neizmetiet zāles kopā ar mājsaimniecības atkritumiem. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bretaris Genuair satur

- Aktīvā viela ir aklidīnija bromīds. Katra ievadītā deva satur 375 mikrogramus aklidīnija bromīda, kas ekvivalents 322 mikrogramiem aklidīnija.
- Cita sastāvdaļa ir laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “Bretaris Genuair satur laktozi”).

Bretaris Genuair ārējais izskats un iepakojums

Bretaris Genuair ir balts vai gandrīz balts pulveris.

Genuair inhalācijas ierīce ir baltā krāsā ar integrētu devu indikatoru un zaļu dozēšanas pogu. Iemutis ir nosegts ar noņemamu zaļu aizsargvāciņu. Inhalators tiek piegādāts plastmasas lamināta maisiņā.

Piegādātie iepakojuma izmēri:

Kastīte, kas satur 1 inhalatoru ar 30 devām.

Kastīte, kas satur 1 inhalatoru ar 60 devām.

Kastīte, kas satur 3 inhalatorus ar 60 devām katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Nīderlande

Ražotājs:

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Česká republika

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

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Deutschland

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Italia

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

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Österreich

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas norādījumi

Šajā punktā ir informācija par Genuair inhalatora lietošanu. Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu šo informāciju, jo Genuair, iespējams, darbojas citādi, nekā inhalatori, kurus lietojāt iepriekš. Ja Jums ir jautājumi par inhalatora lietošanu, lūdzu, jautājiert padomu savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

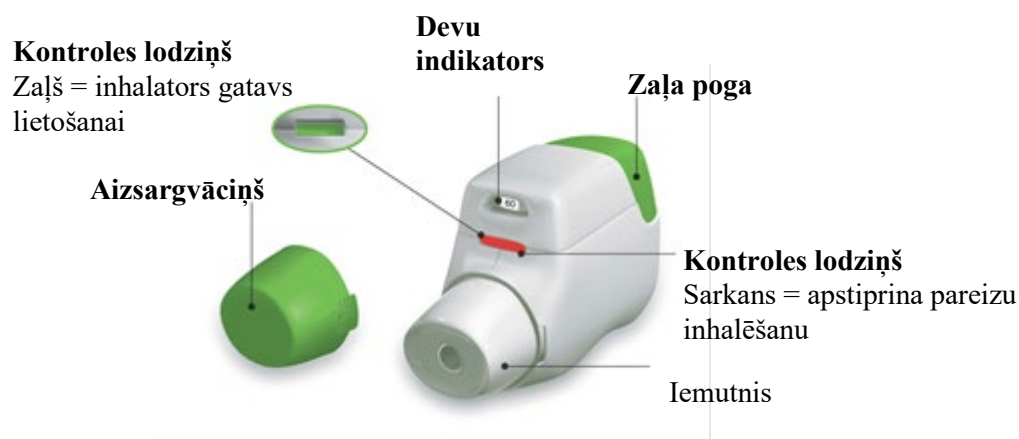
Lietošanas norādījumi ir sadalīti šādās daļās:

- Kā sākt lietošanu
- 1. darbība: devas sagatavošana
- 2. darbība: devas ieelpošana
- Papildu informācija

Kā sākt lietošanu

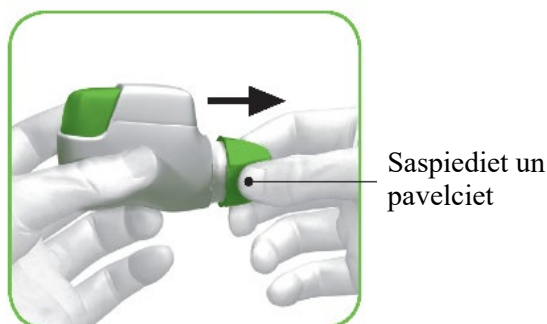
Pirms šo zāļu lietošanas izlasiet šos lietošanas norādījumus.

Iepazīstieties ar visām Jūsu Genuair inhalatora sastāvdaļām.



Pirms lietošanas:

- Pirms pirmās lietošanas atplēsiert noslēgto maisiņu un izņemiet inhalatoru. Izmetiet maisiņu.
- Nespiediet zaļo pogu, pirms esat gatavs ieelpot devu.
- Noņemiet vāciņu, viegli saspiežot pie bultiņām, kas iezīmētas katrā pusē (B attēls).



B attēls

1. DARBĪBA: devas sagatavošana

- 1.1. Ielūkojieties iemutņa atverē un pārlicinieties, ka nekas to nenosprosto (C attēls).

1.2. Aplūkojiet kontroles lodziņu (tam jābūt sarkanam, C attēls).



C attēls

1.3. Turiet inhalatoru horizontāli ar iemutni pret sevi un zaļo pogu tieši uz augšu (D attēls).



D attēls

1.4. Nospiediet zaļo pogu līdz galam, lai ielādētu savu devu (E attēls).

Kad nospiežat pogu līdz galam, kontroles lodziņa krāsa mainās no sarkanas uz zaļu.

Pārliecinieties, ka zaļā poga ir augšpusē. **Neturiet slīpi.**

1.5. Atlaidiet zaļo pogu (F attēls).

Obligāti atlaidiet pogu, lai inhalators varētu darboties pareizi.



E attēls



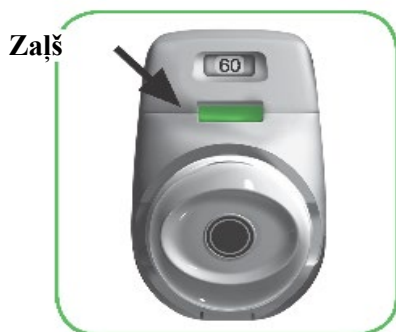
F attēls

Apstāijeties un pārbaudiet:

1.6. Pārliecinieties, ka kontroles lodziņš tagad ir zaļš (G attēls).

Jūsu zāles tagad ir gatavas lietošanai.

Pārejiet pie 2. DARBĪBAS "Zāļu ieelpošana".



G attēls

Kā rīkoties, ja pēc pogas nospiešanas lodziņš vēl aizvien ir sarkans (H attēls).



H attēls

Deva nav sagatavota. Pāreijiet pie 1. DARBĪBAS "Devas sagatavošana"

2. DARBĪBA: zāļu ieelpošana

Pirms lietošanas izlasiet aprakstu no 2.1. līdz 2.7. darbībai. Neturiet slīpi.

2.1. Aizgriezieties no inhalatora un **pilnībā izelpojiet**. Nekādā gadījumā neizelpojiet inhalatorā (I attēls).



I attēls

2.2. Turiet galvu taisni, ielieciet iemutni starp lūpām, un cieši aptveriet to ar lūpām (J attēls).

Inhalācijas laikā neturiet zaļo pogu nospiestu.



J attēls

2.3. Spēcīgi un dziļi ieelpojiet caur muti. Turpiniet ieelpot pēc iespējas ilgāk.

Skaņa “klik” ļaus saprast, ka lietojat inhalatoru pareizi. Turpiniet elpot pēc iespējas ilgāk pēc tam, kad izdzirdēsīt skaņu “klik”. Daži pacienti, iespējams, nedzirdēs skaņu “klik”. Izmantojiet kontroles lodziņu, lai pārliecinātos, ka Jūs ieelpojāt zāles pareizi.

2.4. Izņemiet inhalatoru no mutes.

2.5. Aizturiet elpu pēc iespējas ilgāk.

2.6. Aizgriezieties no inhalatora un lēni izelpojiet.

Dažiem pacientiem mutē var rasties graudaina sajūta vai arī viņi var sajūst viegli saldu vai nedaudz rūgtu garšu. Nelietojiet papildu devu, ja Jūs pēc inhalācijas neko nesagaršojat un Jums nerodas graudaina sajūta.

Apstāijeties un pārbaudiet:

2.7. Pārliecinieties, ka kontroles lodziņš tagad ir sarkans (K attēls). Tas nozīmē, ka Jūs ieelpojāt savas zāles pareizi.



K attēls

Kā rīkoties, ja lodziņš pēc inhalācijas joprojām ir zaļš (L attēls).



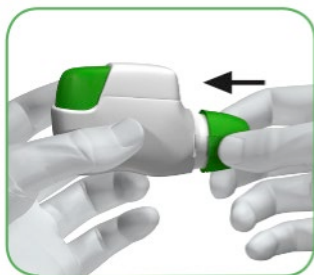
L attēls

Tas nozīmē, ka Jūs neesat ieelpojis savas zāles pareizi. **Atkārtojiet 2. DARBĪBU “Zāļu ieelpošana” un veiciet no 2.1. līdz 2.7. darbībai.**

Ja kontroles lodziņš vēl aizvien nekļūst sarkans, Jūs, iespējams, aizmirsāt pirms ieelpošanas atlaist zaļo pogu vai arī Jūs neieelpojāt pietiekami spēcīgi. Ja tā notiek, mēģiniet vēlreiz. Pārliecinieties, ka Jūs esat atlaidis zaļo pogu un pilnībā izelpojis. Tad spēcīgi un dziļi ieelpojiet pa iemutni.

Lūdzu, sazinieties ar savu ārstu, ja kontroles lodziņš pēc atkārtotajiem mēģinājumiem vēl aizvien ir sarkans.

Pēc katras lietošanas no jauna uzlieciet iemutnim aizsargvāciņu (M attēls), lai nepieļautu inhalatora piesārņošanu ar putekļiem un citām vielām. Inhalators ir jāizmet, ja pazaudējāt tā vāciņu.



M attēls

Papildu informācija

Kā rīkoties, ja nejauši sagatavojāt devu?

Uzglabājiēt inhalatoru ar uzliktu vāciņu, līdz ir pienākusi nākamā reizes zāļu inhalēšanai, tad noņemiet vāciņu un sāciet ar 1.6. darbību.

Kā darbojas devu indikators?

- Devu indikators parāda kopējo inhalatorā palikušo devu skaitu (N attēls).
- Pirmajā lietošanas reizē katrs inhalators nodrošinās vismaz 60 vai vismaz 30 devas, atkarībā no iepakojuma lieluma.
- Ik reizi, kad, nospiežot zaļo pogu, ielādējat devu, devu indikators pārvietojas nedaudz tuvāk nākamajam skaitlim (50, 40, 30, 20, 10 vai 0).

Kad ir jāiegādājas jauns inhalators?

Jauns inhalators ir jāiegādājas:

- ja Jūsu inhalators izskatās bojāts vai Jūs pazaudējat tā vāciņu vai

- kad devu indikatorā parādās **sarkani svītrotā** josla, tā liecina, ka drīzumā būs pienākusi pēdējā deva (N attēls), vai
- ja Jūsu inhalators ir tukšs (O attēls).

Devu indikators lēni pārvietojas no 60 līdz 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



N attēls

Kā uzzināt, ka inhalators ir tukšs?

Kad zaļā poga vairs pilnībā neatgriezīsies augšējā stāvoklī, bet paliks fiksēta vidus stāvoklī, inhalācijai ir sagatavota pēdējā deva (O attēls). Pat ja zaļā poga ir nofiksēta, pēdējo devu vēl aizvien var ieelpot. Pēc tam inhalatoru vairs nevar lietot, un Jums jāsāk lietot jauns inhalators.



O attēls

Kā tīrīt inhalatoru?

NEKAD nelietojiet ūdeni, lai tīrītu inhalatoru, jo tas var sabojāt zāles.

Ja vēlaties notīrīt savu inhalatoru, vienkārši noslaukiet iemutņa ārpusi ar sausu salveti vai papīra dvieli.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par iepriekšminēto zāļu obligātā neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījuma (*post-authorisation safety study – PASS*) galaziņojumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pētījuma rezultāti liecina, ka salīdzinājumā ar IDBA (ilgstošas darbības bēta 2 agonisti) un citu IDMA (ilgstošas darbības muskarīnreceptoru antagonisti) lietošanu aklidīnija lietošana palielina jebkādas aritmijas un priekškambaru fibrilācijas risku. Turklāt pētījuma rezultāti arī liecina, ka salīdzinājumā ar IDBA un citām IDMA/IDBA kombinācijām aklidīnija un formoterola fiksētas devas kombinācijas (FDK) lietošana palielina jebkādas aritmijas un priekškambaru fibrilācijas risku. Tādēļ, ņemot vērā *PASS* galaziņojumā pieejamos datus, *PRAC* uzskata, ka nepieciešamas izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par iepriekšminēto zāļu pētījuma rezultātiem, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība šīm zālēm ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt iepriekšminēto zāļu reģistrācijas nosacījumus.