

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bretaris Genuair 322 mikrogram inhalasjonspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver leverte dose (dose som forlater munnstykket) inneholder 375 mikrog aklidiniumbromid tilsvarende 322 mikrog aklidinium. Dette tilsvarer en oppmålt dose på 400 mikrog aklidiniumbromid tilsvarende 343 mikrog aklidinium.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver leverte dose inneholder omtrent 12 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver.

Hvitt eller nesten hvitt pulver i en hvit inhalator med innebygget doseindikator og grønn doseringsknapp.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bretaris Genuair er indisert som en bronkodilatator til vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én inhalasjon med 322 mikrogram aklidinium to ganger daglig.

Dersom man glemmer å ta en dose skal neste dose tas så snart som mulig. Men hvis det er kort tid til neste dose, bør den glemte dosen hoppes over.

Eldre

Dosejusteringer er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejusteringer er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejusteringer er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Bretaris Genuair hos barn og ungdom (under 18 år) ved indikasjonen KOLS.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

Pasienter bør informeres om hvordan de skal administrere produktet på riktig måte, da Genuair

inhalatoren kan fungere ulikt sammenlignet med andre inhalatorer pasientene kan ha brukt tidligere. Det er viktig å informere pasientene om å lese nøye gjennom bruksanvisningen i pakningsvedlegget som følger med hver inhalator. For bruksanvisning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor aklidiniumbromid eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Paradoksal bronkospasme:

Administrasjon av Bretaris Genuair kan forårsake paradoksal bronkospasme. Dersom dette skulle forekomme skal behandling med Bretaris Genuair avbrytes og andre behandlinger vurderes.

Sykdomsforverring:

Aklidiniumbromid er en bronkodilatator til vedlikehold og skal ikke brukes for å lindre akutte episoder med bronkospasme, dvs. som nødbehandling. Skulle intensiteten av KOLS endre seg mens pasienten er under behandling med aklidiniumbromid, i en slik grad at pasienten mener ekstra nødbehandling er nødvendig, skal pasienten og pasientens behandlingsregime vurderes på nytt.

Kardiovaskulære effekter:

Hjertearytmier, inkludert atrieflimmer og paroksysmal takykardi ble observert etter administrering av Bretaris Genuair (se pkt. 4.8). Bretaris Genuair brukes derfor med forsiktighet hos pasienter med hjertearytmier, tidligere hjertearytmier eller med risikofaktorer for hjertearytmi.

I kliniske studier er erfaring hos pasienter med kardiovaskulære komorbiditeter begrenset (se pkt. 5.1). Disse tilstandene kan påvirkes av den antikolinerge virkningsmekanismen.

Antikolinerg aktivitet:

Munntørhet, som har blitt observert ved antikolinerg behandling, kan på lang sikt være knyttet til karies.

I tråd med dets antikolinerge virkning skal aklidiniumbromid brukes med forsiktighet hos pasienter med symptomatisk prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon, eller med trangvinklet glaukom (selv om det er svært usannsynlig at produktet kommer i direkte kontakt med øynene).

Hjelpestoffer:

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av aklidiniumbromid med andre legemidler som inneholder antikolinergika har ikke blitt studert og anbefales ikke.

Selv om ingen formelle studier på legemiddelinteraksjoner *in vivo* har blitt gjennomført, har inhalert aklidiniumbromid blitt brukt samtidig med andre legemidler for KOLS, inkludert sympatomimetiske bronkodilatatorer, metylxantiner og perorale og inhalerte steroider uten kliniske tegn på legemiddelinteraksjoner.

In vitro-studier har vist at aklidiniumbromid eller metabolittene av aklidiniumbromid ved terapeutisk dose ikke forventes å forårsake interaksjoner med virkestoffer som er substrater for P-glykoprotein (P-gp) eller virkestoffer som metaboliseres av cytokrom P450 (CYP450)-enzymene og esteraser (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av aklidiniumbromid hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist fostertoksisitet bare ved doseringsnivåer som er mye høyere enn maksimal human eksponering for aklidiniumbromid (se punkt 5.3). Aklidiniumbromid skal bare brukes under graviditet dersom de forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen.

Amming

Det er ukjent om aklidiniumbromid dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier på dyr har vist utskillelse av små mengder aklidiniumbromid metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Bretaris Genuair skal avsluttes / avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Studier på rotter har vist svakt redusert fertilitet bare ved doseringsnivåer som er mye høyere enn maksimal human eksponering for aklidiniumbromid (se punkt 5.3). Det anses som usannsynlig at aklidiniumbromid administrert ved anbefalt dose vil ha innvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aklidiniumbromid kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomst av hodepine, svimmelhet eller tåkesyn etter administrering av aklidiniumbromid (se pkt 4.8) kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hyppigst rapporterte bivirkninger med Bretaris Genuair var hodepine (6,6 %) og nasofaryngitt (5,5 %).

Bivirkningstabell

Frekvensene av bivirkningene som er listet opp nedenfor er basert på ubearbeidede insidensrater for bivirkninger (f.eks. hendelser knyttet til Bretaris Genuair) observert med Bretaris Genuair 322 mikrog (636 pasienter) i en samlet analyse av én 6-måneders og to 3-måneders randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier eller på resultater fra studier etter markedsføring.

Andre bivirkninger ble ikke vist i en placebokontrollert studie med 1791 pasienter med moderat til svært alvorlig KOLS som ble behandlet med Bretaris Genuair i opptil 36 måneder.

Frekvensen av bivirkninger er definert ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Foretrukket term	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bihulebetennelse	Vanlige
	Forkjølelse	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Sjeldne
	Angioødem	Ikke kjent
	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Tåkesyn	Mindre vanlige

Hjertesykdommer	Hjertearytmier, inkludert atrieflimmer og paroksysmal takykardi	Mindre vanlige
	Takykardi	Mindre vanlige
	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlige
	Dysfoni	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
	Munntørrehet	Mindre vanlige
	Stomatitt	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Mindre vanlige
	Pruritus	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon	Mindre vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Store doser med aklidiniumbromid kan føre til antikolinerge tegn og symptomer. Inhalerte enkeltdoser på opp til 6000 mikrog aklidiniumbromid har derimot blitt administrert til friske individer uten systemiske antikolinerge bivirkninger. Det ble heller ikke observert noen klinisk relevante bivirkninger etter 7 dager med to doser på opptil 800 mikrog aklidiniumbromid per dag hos friske personer.

Akutt forgiftning ved utilsiktet inntak av legemidlet aklidiniumbromid er lite sannsynlig grunnet den lave biotilgjengeligheten og den åndedrettsaktiverte doseringsmekanismen på Genuair-inhalatoren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, antikolinergika; ATC-kode: R03BB05.

Virkningsmekanisme

Aklidiniumbromid er en kompetitiv, selektiv muskarinreseptorantagonist (også kjent som et antikolinergikum), med lengre residensid på M₃-reseptorene enn M₂-reseptorene. M₃-reseptorene medierer sammentrekning av glatt muskulatur i luftveiene. Inhalert aklidiniumbromid virker lokalt i lungene og antagoniserer M₃-reseptorene i glatt muskulatur i luftveiene og fører til bronkodilatasjon. Prekliniske *in vitro*- og *in vivo*-studier viste rask, doseavhengig og langvarig hemming av acetylkolinindusert bronkokonstriksjon grunnet aklidinium. Aklidiniumbromid brytes raskt ned i plasma, og nivået for systemiske antikolinerge bivirkninger er derfor lavt.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effektstudier viste at Bretaris Genuair ga klinisk relevant forbedring av lungefunksjon (målt ved forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund [FEV₁]) i 12 timer etter administrasjon morgen og kveld, som var synlig innen 30 minutter fra første dose (økning fra baseline på 124-133 ml). Maksimal bronkodilatasjon ble oppnådd innen 1-3 timer etter dosering med gjennomsnittlige forbedringer av FEV₁ fra baseline på 227-268 ml ved steady state.

Hjertets elektrofysiologi

Ingen effekter på QT-intervall (korrigert ved bruk av enten Fridericia- eller Bazett-metoden eller korrigert individuelt) ble observert da aklidiniumbromid (200 mikrog eller 800 mikrog) ble administrert én gang per dag i 3 dager til friske personer i en grundig QT-studie.

I tillegg ble ingen klinisk signifikante effekter av Bretaris Genuair på hjerterytme observert ved 24-timers Holter-overvåkning etter 3 måneders behandling av 336 pasienter (hvorav 164 fikk Bretaris Genuair 322 mikrog to ganger daglig).

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske fase III-utviklingsprogrammet for Bretaris Genuair omfattet 269 pasienter behandlet med Bretaris Genuair 322 mikrog to ganger daglig i én 6-måneders randomisert, placebokontrollert studie og 190 pasienter behandlet med Bretaris Genuair 322 mikrog to ganger daglig i én 3-måneders randomisert, placebokontrollert studie. Effekten ble vurdert ved lungefunksjonsmålinger og symptomatiske mål slik som åndenød, sykdomsspesifikk helsestatus, bruk av nødmedisin og forekomst av forverringer. I de langvarige sikkerhetsstudiene ble Bretaris Genuair forbundet med bronkodilerende effekt ved administrering over en behandlingsperiode på 1 år.

Bronkodilatasjon

I den 6 måneder lange studien opplevde pasienter som fikk Bretaris Genuair 322 mikrog to ganger daglig en klinisk betydelig forbedring av lungefunksjonen (målt med FEV₁). Maksimal bronkodilerende virkning var tydelig fra første dag, og ble opprettholdt over den 6 måneder lange behandlingsperioden. Etter 6 måneders behandling var gjennomsnittlig forbedring i FEV₁ om morgenen før dosering (laveste nivå) sammenlignet med placebo på 128 ml (95 % CI = 85-170; $p < 0,0001$).

Lignende observasjoner ble gjort med Bretaris Genuair i den 3 måneder lange studien.

Sykdomsspesifikk helsestatus og symptomatiske fordeler

Bretaris Genuair førte til klinisk relevante forbedringer av åndenød (vurdert ved hjelp av Transition Dyspnoea Index [TDI]) og sykdomsspesifikk helsestatus (vurdert ved hjelp av St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Tabellen nedenfor viser symptomlindring oppnådd etter 6 måneders behandling med Bretaris Genuair.

Variabel	Behandling		Forbedring i forhold til placebo	p-verdi
	Bretaris Genuair	Placebo		
TDI				
Prosentandel pasienter som oppnådde MCID ^a	56,9	45,5	1,68 ganger ^c økning i sannsynlighet	0,004
Gjennomsnittlig endring fra baseline	1,9	0,9	1,0 enhet	< 0,001
SGRQ				
Prosentandel pasienter som oppnådde MCID ^b	57,3	41,0	1,87 ganger ^c økning i sannsynlighet	< 0,001
Gjennomsnittlig endring fra baseline	-7,4	-2,8	-4,6 enheter	< 0,0001

a Minste klinisk relevante forskjell (MCID) på minst 1 enhets endring i TDI.

b MCID på minst - 4 enheters endring i SGRQ.

c Oddsforhold, økning av sannsynligheten for å oppnå MCID sammenlignet med placebo.

Pasienter behandlet med Bretaris Genuair trengte mindre legemidler enn pasienter behandlet med placebo (en nedgang på 0,95 doseringsutmålinger per dag ved 6 måneder [$p = 0,005$]). Bretaris Genuair forbedret også daglige symptomer på KOLS (dyspné, hoste og spyttproduksjon) og symptomer om natten og tidlig på morgenen.

Analyse av samlet effekt i de 6 og 3 måneder lange placebokontrollerte studiene viste en statistisk signifikant nedgang i raten av moderate til alvorlige forverring (behøvde behandling med antibiotika eller kortikosteroider eller resulterte i sykehusinnleggelse) med aklidinium 322 mikrog to ganger daglig mot placebo (rate pr 1000 pasienter pr år: 0,44 versus 0,31: $p = 0,0149$).

Langtids sikkerhets- og effektstudier opptil 3 år

Effekten av aklidiniumbromid på forekomsten av svært alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppestudie med 3630 voksne pasienter mellom 40 og 91 år med moderat til svært alvorlig KOLS som ble behandlet i opptil 36 måneder. Av pasientene var 58,7 % menn og 90,7 % av kaukasisk opphav med en gjennomsnittlig postbronkodilator FEV1 på 47,9 % av forventet verdi og en gjennomsnittlig CAT (COPD Assessment Test) på 20,7. Alle pasientene hadde anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom og/eller signifikante kardiovaskulære risikofaktorer. Av pasientene hadde 59,8 % hatt minst en KOLS-forverring i løpet av de siste 12 månedene siden screeningbesøket. Omtrent 48 % av de inkluderte pasientene hadde fra tidligere en anamnese med minst én dokumentert kardiovaskulær hendelse: cerebrovaskulær sykdom (13,1 %), koronararteriesykdom (35,4 %), perifer vaskulær sykdom eller historie med klaudikatio (13,6 %).

Studiedesignet var hendelsesdrevet og ble avsluttet så snart tilstrekkelig antall MACE-hendelser for den primære sikkerhetsanalysen ble observert. Pasientene avsluttet behandlingen hvis de opplevde en MACE-hendelse, og gikk over i oppfølgingsperioden mens studien pågikk. 70,7 % av pasientene fullførte studien i henhold til utprøvers vurdering. Median behandlingstid i Bretaris Genuair- og placebogruppen var henholdsvis 1,1 og 1 år. Median tid i studien for Bretaris Genuair- og placebogruppen var henholdsvis ca. 1,4 og 1,3 år.

Det primære sikkerhetsendepunktet var tid til første MACE-hendelse definert som alle typer av følgende avgjørende hendelser: kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal iskemisk slag. Andelen pasienter med minst én MACE-hendelse i aklidinium- og placebogruppen var henholdsvis 3,85 % og 4,23 %. Bretaris Genuair økte ikke risikoen for MACE-hendelser hos pasienter med KOLS sammenlignet med placebo når den ble lagt til eksisterende bakgrunnsbehandling (hasardratio (HR) 0,89, 95 % KI: 0,64, 1,23). Konfidensintervallets øvre grense ekskluderte en forhåndsdefinert risikomargin på 1,8.

Hyppigheten av moderate eller alvorlige KOLS-forverring per pasient per år i løpet av det første året med behandling ble evaluert som studiens primære effektendepunkt. Pasienter behandlet med Bretaris Genuair viste en statistisk signifikant reduksjon på 22 % sammenlignet med placebo (relativ risiko [RR] 0,78, 95 % KI 0,68 til 0,89, $p < 0,001$). Bretaris Genuair viste i tillegg en statistisk signifikant reduksjon på 35 % i hyppigheten av sykehusinnleggelser grunnet KOLS-forverring under behandlingen det første året sammenlignet med placebo (RR 0,65, 95 % KI 0,48 til 0,89, $p = 0,006$).

Pasientgruppen som fikk Bretaris Genuair viste en statistisk signifikant forlengelse av tiden til første moderate eller alvorlige forverring under behandling sammenlignet med placebogruppen. Pasienter i aklidiniumbromidgruppen hadde en 18 % relativ reduksjon i risiko for en forverring (HR 0,82, 95 % KI [0,73, 0,92], $p < 0,001$).

Anstrengelsestoleranse

I en 3-ukers crossover, randomisert, placebokontrollert klinisk studie viste Bretaris Genuair en statistisk signifikant forbedring i utholdenhetstid med 58 sekunder (95 % KI = 9-108; $p = 0,021$; verdien før behandling: 486 sekunder) sammenlignet med placebo. Bretaris Genuair reduserte statistisk signifikant lungehyperinflasjon i ro (funksjonell residualkapasitet [FRC] = 0,197 l [95 % KI = 0,321-0,072; $p = 0,002$]; residualvolum [RV] = 0,238 l [95 % KI = 0,396-0,079; $p = 0,004$]) og forbedret også den laveste verdien for inspiratorisk kapasitet (med 0,078 l; 95 % KI = 0,01-0,145; $p = 0,025$) og reduserte dyspné under trening (Borg-skala) (med 0,63 Borg-enheter; 95 % KI = 1,11-0,14; $p = 0,012$).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen

til å presentere resultater fra studier med Bretaris Genuair i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved KOLS (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Aklidiniumbromid absorberes raskt fra lungene og når maksimale plasmakonsentrasjoner innen 5 minutter etter inhalasjon hos friske personer, og normalt innen de første 15 minuttene hos KOLS-pasienter. Andelen av den inhalerte dosen som når det systemiske kretsløpet i form av uendret aklidinium er svært liten, mindre enn 5 %.

Maksimalkonsentrasjoner i plasma ved steady state oppnådd etter tørrpulverinhalasjon av 400 mikrog aklidiniumbromid hos KOLS-pasienter, var omtrent 224 pg/ml. Steady state plasmanivåer ble oppnådd innen sju dager med dosering to ganger daglig.

Distribusjon

Mengden av inhalert aklidiniumbromid i hele lungene via Genuair-inhalatoren var i gjennomsnitt 30 % av den oppmålte dosen.

Plasmaproteinbindingen av aklidiniumbromid fastslått *in vitro* tilsvarte mest sannsynlig proteinbindingen av metabolittene grunnet den raske hydrolysen av aklidiniumbromid i plasma; plasmaproteinbindingen var 87 % for karboksylsyremetabolitten og 15 % for alkoholmetabolitten. Plasmaproteinet som i størst grad binder aklidiniumbromid er albumin.

Biotransformasjon

Aklidiniumbromid hydrolyseres raskt og i stor grad til sine farmakologisk inaktive alkohol- og karboksylsyrederivater. Hydrolysen forekommer både kjemisk (ikke-enzymatisk) og enzymatisk ved esteraser, hvorav butyrylkolinesterase er den viktigste esterasen hos mennesker som er involvert i hydrolysen. Plasmanivået av syremetabolitten er omtrent 100 ganger høyere enn for alkoholmetabolitten og det uendrede virkestoffet etter inhalasjon.

Den lave absolutte biotilgjengeligheten av inhalert aklidiniumbromid (<5 %) skyldes at aklidiniumbromid gjennomgår en omfattende systemisk og presystemisk hydrolyse enten det avsettes i lungene eller svelges.

Biotransformasjon via CYP450-enzymen spiller en mindre rolle i total metabolsk clearance av aklidiniumbromid.

In vitro-studier har vist at aklidiniumbromid i terapeutisk dose eller dets metabolitter ikke hemmer eller induserer noen av cytokrom P450-enzymene (CYP450), og ikke hemmer esteraser (karboksylesterase, acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase). *In vitro*-studier har vist at aklidiniumbromid eller metabolittene av aklidiniumbromid ikke er substrater eller hemmere av P-glykoprotein.

Eliminasjon

Etter at KOLS-pasienter inhalerte 400 mikrog aklidiniumbromid to ganger daglig, var den terminale halveringstiden og den effektive halveringstiden henholdsvis omtrent 14 timer og 10 timer.

Etter intravenøs administrasjon av 400 mikrog radiomerket aklidiniumbromid til friske personer ble omtrent 1 % av dosen skilt ut som uendret aklidiniumbromid i urinen. Opptil 65 % av dosen ble eliminert som metabolitter i urinen, og opptil 33 % som metabolitter i avføringen.

Etter inhalasjon av 200 mikrog og 400 mikrog aklidiniumbromid hos friske personer eller KOLS-pasienter var utskillelsen i urinen av uendret aklidinium svært liten, omtrent 0,1 % av den administrerte dosen, noe som indikerer at nyreclearance spiller en mindre rolle i total aklidiniumclearance fra plasma.

Linearitet/ikke-linearitet

Aklidiniumbromid fremviste kinetisk linearitet og en tidsuavhengig farmakokinetikk i det terapeutiske området.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Aklidiniumbromids farmakokinetiske egenskaper hos pasienter med moderat til alvorlig KOLS er omtrent de samme hos pasienter i alderen 40–59 år og pasienter i alderen ≥ 70 år. Dosejustering er derfor ikke nødvendig for eldre KOLS-pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen studier har blitt utført for pasienter med leversvikt. I og med at aklidiniumbromid hovedsakelig metaboliseres ved kjemisk og enzymatisk nedbrytning i plasma er det svært usannsynlig at nedsatt leverfunksjon vil endre den systemiske eksponeringen. Dosejustering er ikke nødvendig for KOLS-pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen signifikante farmakokinetiske forskjeller ble observert mellom personer med normal nyrefunksjon og personer med nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering og ytterligere overvåkning er derfor ikke nødvendig for KOLS-pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Etnisitet

Den systemiske eksponeringen for aklidiniumbromid etter gjentatte inhalasjoner er lik for japanske og kaukasiske pasienter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Fordi aklidiniumbromid virker lokalt i lungene og brytes raskt ned i plasma er det ikke noe direkte forhold mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

I prekliniske studier med hensyn til kardiovaskulære parametere (økt puls hos hunder), reproduksjonstoksitet (føtotoksiske virkninger), og fertilitet (lett redusert befruktningsrate, antall gule legemer, og tap før og etter implantasjon) ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Den lave toksisiteten som ble observert i prekliniske toksisitetsstudier har delvis grunnlag i rask metabolisme av aklidiniumbromid i plasma og mangelen på signifikant farmakologisk aktivitet hos hovedmetabolittene. Sikkerhetsmarginene for human systemisk eksponering med 400 mikrog to ganger daglig over nivåene for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) var fra 7 til 73 ganger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Brukes innen 90 dager etter at lommen åpnes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar inhalatoren inne i posen til administrasjonsperioden starter.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalatorenheten er et apparat i flere deler laget av polykarbonat, akrylonitril-butadien-styren, polyoksymetylen, polyester-butylen-tereftalat, polypropylen, polystyren og rustfritt stål. Den er hvit med innebygget doseindikator og grønn doseringsknapp. Munnstykket er dekket med en avtagbar grønn beskyttelseshette. Inhalatoren leveres i en pose av plast som er plassert i en pappeske.

Eske som inneholder 1 inhalator med 30 doser.

Eske som inneholder 1 inhalator med 60 doser.

Eske som inneholder 3 inhalatorer med 60 doser hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Bruksanvisning

Komme i gang

Les denne bruksanvisningen før du begynner å bruke legemidlet.

Bli kjent med de ulike delene av Genuair-inhalatoren din.

Kontrollvindu

Grønn = inhalator klar for bruk

Doseindikator

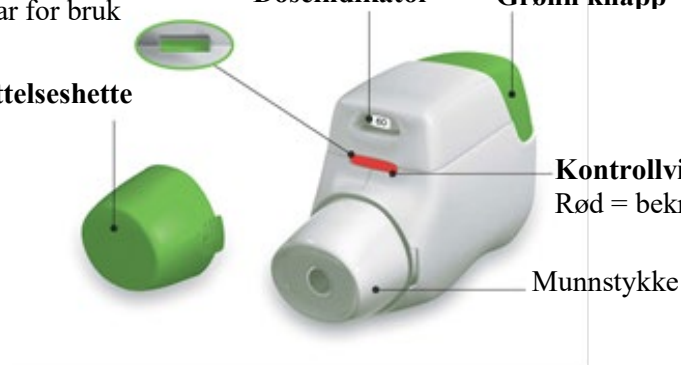
Grønn knapp

Beskyttelseshette

Kontrollvindu

Rød = bekrefter riktig inhalering

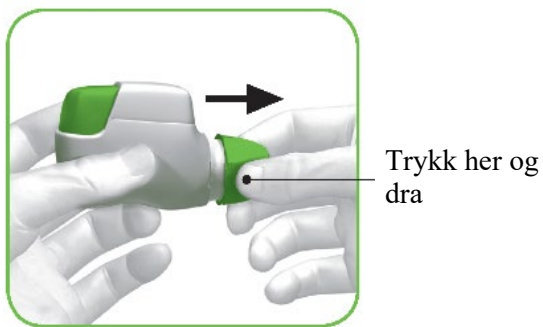
Munnstykke



Figur A

Før bruk:

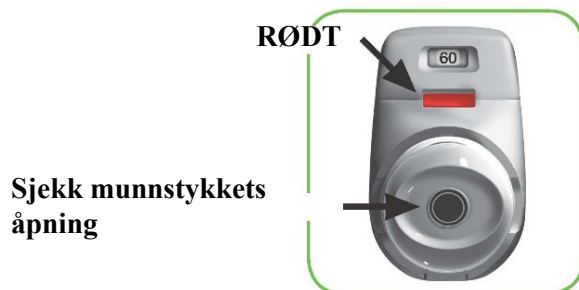
- Før første gangs bruk, riv opp den forseglede posen og ta ut inhalatoren. Kast posen.
- Ikke trykk på den grønne knappen før du er klar til å ta en dose.
- Ta av beskyttelseshetten ved å trykke lett på pilene som er avmerket på hver side (figur B).



Figur B

TRINN 1: Klargjør dosen din

- 1.1 Se inn i munnstykket og kontroller at det ikke er noe som blokkerer det (figur C).
- 1.2 Se på kontrollvinduet (skal være rødt, figur C).



Figur C

- 1.3 Hold inhalatoren horisontalt med munnstykket mot deg og med den grønne knappen vendt rett opp (figur D).



Figur D

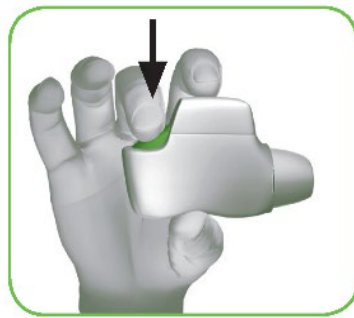
- 1.4 Trykk den grønne knappen helt ned for å klargjøre dosen din (figur E).

Når du trykker knappen helt ned, vil fargen i kontrollvinduet endres fra rød til grønn.

Sørg for at den grønne knappen er vendt rett opp. **Ikke hold inhalatoren skrått.**

- 1.5 Slipp den grønne knappen (figur F).

Sørg for å slippe den grønne knappen slik at inhalatoren fungerer riktig.



Figur E



Figur F

Stopp og Kontroller:

1.6 Sørg for at det fargede kontrollvindu har endret farge til grønn (figur G).

Legemidlet er nå klart til inhalasjon.

Gå til "TRINN 2: Inhalasjon av legemidlet".



Figur G

Hva skal du gjøre hvis kontrollvindu fremdeles er rødt etter du har trykket ned knappen (figur H).



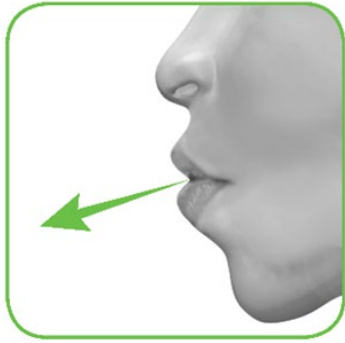
Figur H

Dosen er ikke blitt klargjort. Gå tilbake til "TRINN 1: Klargjør dosen din" og gjenta trinn 1.1 til 1.6.

TRINN 2: Inhalasjon av legemidlet

Les gjennom trinn 2.1 til 2.7 før bruk. Ikke hold inhalatoren skrått.

2.1 Hold inhalatoren vekk fra munnen din, og **pust helt ut**. Aldri pust ut i inhalatoren (figur I).



Figur I

2.2 Hold hodet rett, legg munnstykket mellom leppene og lukk leppene godt rundt munnstykket (figur J).

Ikke hold den grønne knappen nede mens du inhalerer.



Figur J

2.3 Ta et **kraftig og dypt åndedrag** inn gjennom munnen. Fortsett å puste inn så lenge som mulig.

Du vil høre et "klikk" som indikerer at du inhalerer på riktig måte. Fortsett å puste inn så lenge som mulig etter at du hører dette "klikket". Noen pasienter hører kanskje ikke "klikket". Bruk kontrollvinduet for å sjekke om du har inhalert på riktig måte.

2.4 Ta inhalatoren ut av munnen.

2.5 Hold pusten så lenge som mulig.

2.6 Pust sakte ut, vekk fra inhalatoren.

Noen pasienter kan oppleve en kornete følelse i munnen, eller en svak søtlig eller bitter smak. Ikke ta en ekstra dose dersom du ikke smaker eller kjenner noe etter inhalasjonen.

Stopp og Kontroller:

2.7 Sjekk at kontrollvinduet nå er rødt (figur K). Dette betyr at du har inhalert dosen riktig.



Figur K

Hva gjør du hvis kontrollvinduet fortsatt er grønt etter inhalasjon (figur L).



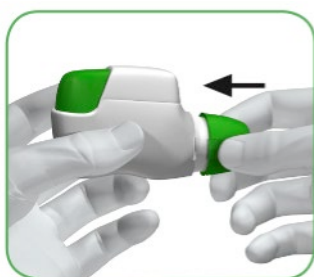
Figur L

Dette betyr at du ikke har inhalert dosen riktig. **Gå tilbake til "TRINN 2: Inhalasjon av legemidlet" og gjenta trinn 2.1 til 2.7.**

Hvis kontrollvinduet fremdeles ikke endrer farge til rødt, kan du ha glemt å slippe opp den grønne knappen før du inhalerte eller du har kanskje ikke inhalert kraftig nok. Hvis dette skjer, prøv igjen. Sørg for å slippe den grønne knappen og å puste helt ut. Ta deretter et kraftig og dypt åndedrag gjennom munnstykket.

Rådfør deg med lege dersom kontrollvinduet fremdeles er grønt etter flere forsøk.

Sett beskyttelseshetten tilbake på munnstykket etter hver bruk (figur M). Dette forhindrer kontaminering av inhalatoren med støv eller andre fremmedlegemer. Du bør kaste inhalatoren hvis du mister beskyttelseshetten.



Figur M

Tilleggsinformasjon

Hva bør du gjøre dersom du ved et uhell klargjør en dose?

Oppbevar inhalatoren med beskyttelseshetten på inntil du skal ta dosen din. Da fjerner du beskyttelseshetten og starter på trinn 1.6.

Hvordan fungerer doseindikatoren?

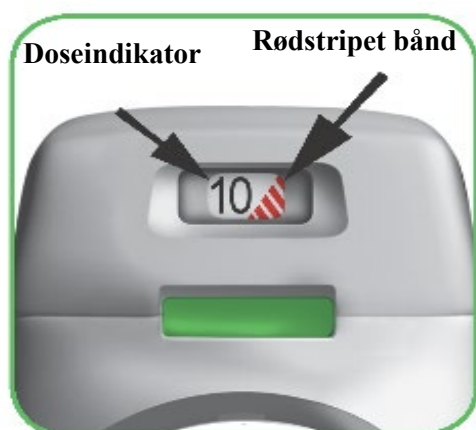
- Doseindikatoren viser det totale antallet doser som er igjen i inhalatoren (figur N).
- Ved første gangs bruk inneholder hver inhalator minst 60 doser, eller minst 30 doser, avhengig av pakningsstørrelsen.
- Hver gang du klargjør en dose ved å trykke på den grønne knappen, vil doseindikatoren bevege seg gradvis mot neste nummer (50, 40, 30, 20, 10 eller 0).

Når bør du gå til anskaffelse av en ny inhalator?

Du bør gå til anskaffelse av en ny inhalator:

- Dersom inhalatoren din ser ut til å være skadet eller du har mistet beskyttelseshetten, eller
- når et rødstripet bånd kommer til syne i doseindikatorvinduet, hvilket betyr at du nærmer deg siste dose (figur N), eller
- dersom inhalatoren din er tom (figur O).

Doseindikatoren går sakte nedover fra 60 til 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figur N

Hvordan vet du at inhalatoren din er tom?

Du har kommet til den siste dosen når den grønne knappen ikke går fullstendig tilbake til øvre stilling og blir låst i en mellomstilling (figur O). Selv om den grønne knappen er låst, kan du fremdeles inhalere den siste dosen. Etter det, kan ikke inhalatoren brukes igjen og du må begynne på en ny inhalator.



Figur O

Hvordan bør du rengjøre inhalatoren?

ALDRI bruk vann til å rengjøre inhalatoren, da dette kan skade legemidlet.

Dersom du ønsker å rengjøre inhalatoren, tørk kun utsiden av munnstykket med en tørr serviett eller tørkepapir.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 juli 2012
Dato for siste fornyelse: 20 april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bretaris Genuair 322 mikrogram inhalasjonspulver
aklidinium (aklidiniumbromid)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver leverte dose inneholder 375 mikrogram akklidiniumbromid tilsvarende 322 mikrogram akklidinium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 inhalator med 30 doser
1 inhalator med 60 doser
3 inhalatorer med 60 doser hver

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Brukes innen 90 dager etter at posen er åpnet

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar Genuair-inhalatoren inne i posen til administrasjonsperioden starter.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Covis (Covis logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/781/001 30 doser
EU/1/12/781/002 60 doser
EU/1/12/781/003 3 inhalatorer med 60 doser hver

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bretaris genuair

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Inhalatoretikett

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bretaris Genuair 322 mikrog inhalasjonspulver
aklidinium (aklidiniumbromid)
Til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Brukes innen 90 dager etter at posen åpnes.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 doser
60 doser

6. ANNET

Covis (Covis logo)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Bretaris Genuair 322 mikrogram inhalasjonspulver aklidinium (aklidiniumbromid)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bretaris Genuair er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bretaris Genuair
3. Hvordan du bruker Bretaris Genuair
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bretaris Genuair
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Bruksanvisning

1. Hva Bretaris Genuair er og hva det brukes mot

Hva Bretaris Genuair er

Virkestoffet i Bretaris Genuair er akliidiniumbromid, som tilhører en gruppe legemidler kalt bronkodilatorer. Bronkodilatorer avspenner luftveiene og bidrar til å holde luftveiene (bronkiolene) åpne. Bretaris Genuair er en tørrpulverinhalator som bruker pusten din til å føre legemidlet direkte ned i lungene dine. Dette gjør det enklere å puste for pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Hva Bretaris Genuair brukes mot

Bretaris Genuair brukes for å åpne luftveiene og lindre symptomer på KOLS, en alvorlig og kronisk lungesykdom som kjennetegnes ved pustebesvær. Regelmessig bruk av Bretaris Genuair kan hjelpe deg når du har vedvarende kortpustethet knyttet til sykdommen din, hjelpe deg med å redusere sykdommens effekt på hverdagen din og redusere antall oppblussinger av sykdommen (forverring av KOLS-symptomer over flere dager).

2. Hva du må vite før du bruker Bretaris Genuair

Bruk ikke Bretaris Genuair

- dersom du er allergisk overfor akliidiniumbromid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Bretaris Genuair.

- dersom du har hjerteproblemer.
- dersom du ser lysringer rundt lamper eller fargede bilder (glaukom).
- dersom du har forstørret prostata, problemer med å urinere eller en blokkering i urinblæren.

Bretaris Genuair brukes som vedlikeholdsbehandling og skal ikke brukes til å behandle et plutselig anfall av kortpustethet eller tung pust. Dersom dine symptomer på KOLS (åndenød, hvesing, hosting) ikke blir bedre eller blir verre, bør du ta kontakt med legen din så snart som mulig.

Munntørhet, som har blitt observert ved bruk av medikamenter som Bretaris Genuair, kan ved langtidsbruk føre til karies. Vær derfor påpasselig med munnhygien.

Avbryt bruken av Bretaris Genuair og oppsøk medisinsk hjelp øyeblikkelig:

- dersom du opplever tilstramming i brystet, hoste, tung pust eller åndenød umiddelbart etter å ha brukt legemidlet. Dette kan være tegn på en tilstand kalt bronkospasme.

Barn og ungdom

Bretaris Genuair skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bretaris Genuair

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen dersom du har tatt eller tar lignende legemidler for pusteproblemer, slik som legemidler som inneholder tiotropium eller ipratropium. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du er usikker. Bruk av Bretaris Genuair sammen med disse legemidlene anbefales ikke.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke bruke Bretaris Genuair dersom du er gravid eller ammer med mindre legen gir beskjed om det.

Kjøring og bruk av maskiner

Bretaris Genuair kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Denne medisinen kan gi hodepine, svimmelhet eller tåkesyn. Dersom du rammes av noen av disse bivirkningene, må du ikke kjøre eller bruke maskiner før hodepinen har gitt seg, svimmelhetsfølelsen har forsvunnet og synet ditt har normalisert seg.

Bretaris Genuair inneholder laktose

Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse mot visse sukkertyper, bør du kontakte legen din før du begynner å ta dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Bretaris Genuair

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én inhalasjon to ganger daglig morgen og kveld.

Effekten av Bretaris Genuair varer i 12 timer, derfor skal du forsøke å bruke Bretaris Genuair-inhalatoren på samme tidspunkt hver morgen og kveld. Dette sørger for at det alltid er tilstrekkelig med legemiddel i kroppen din til at det blir lettere å puste hele dagen og natten. Det vil også hjelpe deg med å huske å ta det.

Den anbefalte dosen kan brukes for eldre pasienter og for pasienter med nyre- eller leverproblemer. Ingen dosejusteringer er nødvendig.

KOLS er en kronisk sykdom. Det anbefales derfor at Bretaris Genuair brukes hver dag, to ganger daglig, og ikke bare når det oppstår pusteproblemer eller andre KOLS-symptomer.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til inhalasjon.

Se Bruksanvisning for instruksjoner om hvordan du bruker Genuair-inhalatoren. Dersom du er usikker på hvordan du bruker Bretaris Genuair, ta kontakt med lege eller apotek.

Du kan bruke Bretaris Genuair når som helst før eller etter mat eller drikke.

Dersom du tar for mye av Bretaris Genuair

Dersom du tror du har tatt for mye av Bretaris Genuair, skal du ta kontakt med lege eller apotek.

Dersom du har glemt å ta Bretaris Genuair

Dersom du har glemt å ta en dose med Bretaris Genuair, skal du inhalere dosen så snart du husker det.

Dersom det snart er på tide å ta neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Bretaris Genuair

Dette legemidlet er til langtidsbruk. Dersom du ønsker å avbryte behandlingen, skal du først snakke med legen, da symptomene dine kan forverre seg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner oppstår sjelden (kan ramme opptil 1 av 1000 personer). Slutt å bruke medisinen og kontakt legen din umiddelbart hvis du opplever hevelse i ansiktet, svelget, leppene eller tungen (med eller uten vanskeligheter med å puste eller svelge), svimmelhet eller besvimelse, raskere puls eller hvis du får svært kløende hevelser i huden (elveblest) siden dette kan være symptomer på en allergisk reaksjon.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved bruk av Bretaris Genuair:

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- hodepine
- bihulebetennelse (sinusitt)
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- hoste
- diaré
- kvalme

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- svimmelhet
- munntørhet
- munnbetennelse (stomatitt)
- heshet (dysfoni)
- raskere hjerterytme (takykardi)
- følelse av hjertebank (palpasjoner)
- unormal eller uregelmessig hjerterytme (hjerterytmier)
- vansker med å urinere (urinretensjon)
- tåkesyn
- utslett
- hudkløe

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bretaris Genuair

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på inhalatoretiketten og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar inhalatoren inne i posen til administrasjonsperioden starter.

Brukes innen 90 dager etter at posen åpnes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at forpakningen er skadet eller ser ut til å ha blitt forsøkt åpnet.

Etter at du har tatt siste dose, skal inhalatoren kastes. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bretaris Genuair

- Virkestoffet er aklidiniumbromid. Hver leverte dose inneholder 375 mikrogram aklidiniumbromid tilsvarende 322 mikrogram aklidinium.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «Bretaris Genuair inneholder laktose»).

Hvordan Bretaris Genuair ser ut og innholdet i pakningen

Bretaris Genuair er et hvitt eller nesten hvitt pulver.

Genuair-inhalatoren er hvit med innebygget doseindikator og grønn doseringsknapp. Munnstykket er dekket av en avtagbar, grønn beskyttelseshette. Den leveres i en plastpose.

Tilgjengelige pakningsstørrelser:

Eske som inneholder 1 inhalator med 30 doser.

Eske som inneholder 1 inhalator med 60 doser.

Eske som inneholder 3 inhalatorer med 60 doser hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Nederland

Tilvirker

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Deutschland

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Österreich

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du bruker Genuair-inhalatoren. Det er viktig at du leser denne informasjonen, da Genuair inhalatoren kan fungere ulikt sammenlignet med andre inhalatorer du har brukt tidligere. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om hvordan du bruker inhalatoren.

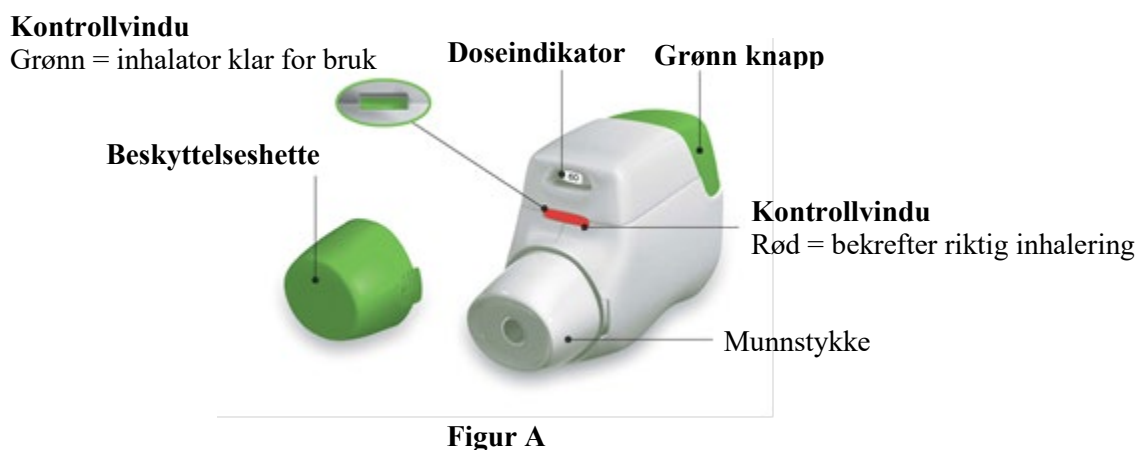
Bruksanvisningen er inndelt i følgende avsnitt:

- Komme i gang
- Trinn 1: Klargjør dosen din
- Trinn 2: Inhalasjon av legemidlet
- Tilleggsinformasjon

Komme i gang

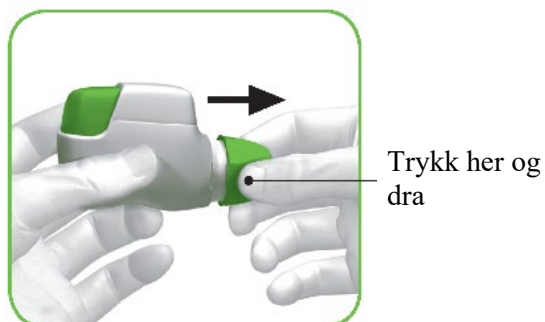
Les denne bruksanvisningen før du begynner å bruke legemidlet.

Bli kjent med de ulike delene av Genuair-inhalatoren.



Før bruk:

- Før første gangs bruk, riv opp den forseglede posen og ta ut inhalatoren. Kast posen.
- Ikke trykk på den grønne knappen før du er klar til å ta en dose.
- Ta av beskyttelseshetten ved å trykke lett på pilene som er avmerket på hver side (figur B).

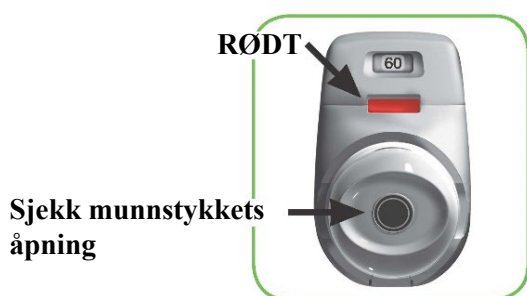


Figur B

TRINN 1: Klargjør dosen din

- 1.1 Se inn i munnstykket og kontroller at det ikke er noe som blokkerer det (figur C).

1.2 Se på kontrollvinduet (skal være rødt, figur C).



Figur C

1.3 Hold inhalatoren horisontalt med munnstykket mot deg og med den grønne knappen vendt rett opp (figur D).



Figur D

1.4 Trykk den grønne knappen helt ned for å klargjøre dosen din (figur E).

Når du trykker den grønne knappen helt ned, vil fargen i kontrollvinduet endres fra rød til grønn.

Sørg for at den grønne knappen er vendt rett opp. **Ikke hold inhalatoren skrått.**

1.5 Slipp den grønne knappen (figur F).

Sørg for å slippe knappen slik at inhalatoren fungerer riktig.



Figur E



Figur F

Stopp og Kontroller:

1.6 Sørg for at det fargede kontrollvinduet har endret farge til grønn (figur G).

Legemidlet er nå klart til inhalasjon.

Gå til "TRINN 2: Inhalasjon av legemidlet".



Figur G

Hva skal du gjøre hvis kontrollvinduet fremdeles er rødt etter at du har trykket ned knappen (figur H).



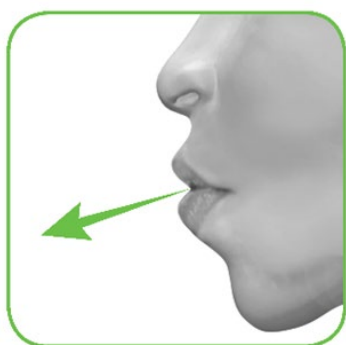
Figur H

Dosen er ikke blitt klargjort. Gå tilbake til "TRINN 1: Klargjør dosen din" og gjenta trinn 1.1 til 1.6.

TRINN 2: Inhalasjon av legemidlet

Les gjennom trinn 2.1 til 2.7 før bruk. Ikke hold inhalatoren skrått.

2.1 Hold inhalatoren vekk fra munnen din, og **pust helt ut**. Aldri pust ut i inhalatoren (figur I).



Figur I

2.2 Hold hodet rett, legg munnstykket mellom leppene og lukk leppene godt rundt munnstykket (figur J).

Ikke hold den grønne knappen nede mens du inhalerer.



Figur J

2.3 Ta et **kraftig og dypt åndedrag** inn gjennom munnen. Fortsett å puste inn så lenge som mulig.

Du vil høre et "klikk" som indikerer at du inhalerer på riktig måte. Fortsett å puste inn så lenge som mulig etter at du hører dette "klikket". Noen pasienter hører kanskje ikke "klikket". Bruk kontrollvinduet for å sjekke om du har inhalert på riktig måte.

2.4 Ta inhalatoren ut av munnen.

2.5 Hold pusten så lenge som mulig.

2.6 Pust sakte ut, vekk fra inhalatoren.

Noen pasienter kan oppleve en kornete følelse i munnen, eller en svak søtlig eller bitter smak. Ikke ta en ekstra dose dersom du ikke smaker eller kjenner noe etter inhalasjonen.

Stopp og Kontroller:

2.7 Sjekk at kontrollvinduet nå er rødt (figur K). Dette betyr at du har inhalert dosen riktig.



Figur K

Hva gjør du hvis kontrollvinduet fortsatt er grønt etter inhalasjon (figur L).



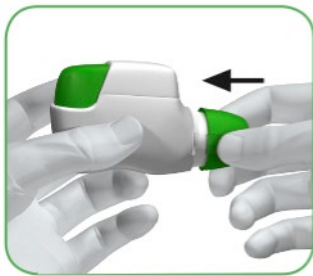
Figur L

Dette betyr at du ikke har inhalert dosen på riktig. **Gå tilbake til "TRINN 2: Inhalasjon av legemidlet" og gjenta trinn 2.1 til 2.7.**

Hvis kontrollvinduet fremdeles ikke endrer farge til rødt, kan du ha glemt å slippe opp den grønne knappen før du inhalerte eller du har kanskje ikke inhalert kraftig nok. Hvis dette skjer, prøv igjen. Sørg for å slippe den grønne knappen og å puste helt ut. Ta deretter et kraftig og dypt åndedrag gjennom munnstykket.

Rådfør deg med lege dersom kontrollvinduet fremdeles er grønt etter flere forsøk.

Sett beskyttelseshetten tilbake på munnstykket etter hver gangs bruk (figur M). Dette forhindrer kontaminering av inhalatoren med støv eller andre fremmedlegemer. Du bør kaste inhalatoren hvis du mister beskyttelseshetten.



Figur M

Tilleggsinformasjon

Hva bør du gjøre dersom du ved et uhell klargjør en dose?

Oppbevar inhalatoren med beskyttelseshetten på inntil du skal ta dosen din. Da fjerner du beskyttelseshetten og starter på trinn 1.6.

Hvordan fungerer doseindikatoren?

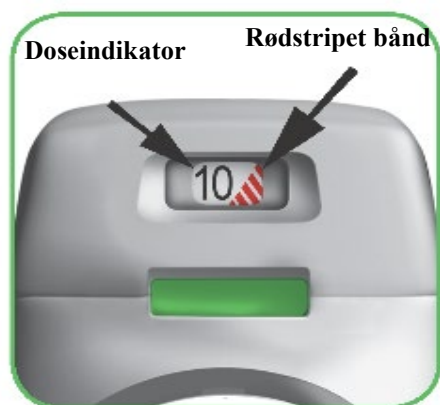
- Doseindikatoren viser det totale antallet doser som er igjen i inhalatoren (figur N).
- Ved første gangs bruk inneholder hver inhalator minst 60 doser, eller minst 30 doser, avhengig av pakningsstørrelsen.
- Hver gang du klargjør en dose ved å trykke på den grønne knappen, vil doseindikatoren bevege seg gradvis mot neste nummer (50, 40, 30, 20, 10 eller 0).

Når bør du gå til anskaffelse av en ny inhalator?

Du bør gå til anskaffelse av en ny inhalator:

- Dersom inhalatoren din ser ut til å være skadet eller du har mistet beskyttelseshetten, eller
- når et rødstripet bånd kommer til syne i doseindikatorvinduet, hvilket betyr at du nærmer deg siste dose (figur N), eller
- dersom inhalatoren din er tom (figur O).

Doseindikatoren går sakte nedover fra 60 til 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figur N

Hvordan vet du at inhalatoren din er tom?

Du har kommet til den siste dosen når den grønne knappen ikke går fullstendig tilbake til øvre stilling og blir låst i en mellomstilling (figur O). Selv om den grønne knappen er låst, kan du fremdeles inhalere den siste dosen. Etter det, kan ikke inhalatoren brukes igjen og du må begynne på en ny inhalator.



Figur O

Hvordan bør du rengjøre inhalatoren?

ALDRI bruk vann til å rengjøre inhalatoren, da dette kan skade legemidlet.

Dersom du ønsker å rengjøre inhalatoren, tørk kun utsiden av munnstykket med en tørr serviett eller tørkepapir.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle, pålagte PASS-sluttrapporten for legemidlet/-midlene nevnt ovenfor, har CHMP kommet frem til følgende vitenskapelige konklusjoner:

Resultatene av studien viser at aklidinium øker risikoen for enhver form for hjertearytmi og atrieflimmer sammenlignet med langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA) og andre langtidsvirkende muskarinantagonister (LAMA). Resultatene viser i tillegg at aklidinium/formoterol-kombinasjonspreparater øker risikoen for enhver form for hjertearytmi og atrieflimmer sammenlignet med LABA-er og andre LAMA/LABA-kombinasjoner. På grunnlag av de tilgjengelige dataene i PASS-sluttrapporten har PRAC derfor vurdert det slik at det er nødvendig med endringer i produktinformasjonen.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene av studien for legemidlet/-midlene nevnt ovenfor, mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidlet/-midlene er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP mener at det er nødvendig å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) for legemidlet/-midlene nevnt ovenfor.