ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bretaris Genuair 322 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε παρεχόμενη δόση (δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο) περιέχει 375 μg βρωμιούχου ακλιδινίου που ισοδυναμεί με μία δόση 322 μg ακλιδινίου. Η ποσότητα αυτή αντιστοιχεί σε μετρούμενη δόση 400 μg βρωμιούχου ακλιδινίου που ισοδυναμεί με μία δόση 343 μg ακλιδινίου.

Έκδοχα με γνωστή δράση
Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 12 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή.

Λευκή ή σχεδόν λευκή κόνις σε μία συσκευή εισπνοών λευκού χρώματος με ενσωματωμένο πλαίσιο ένδειξης της δόσης και ένα πράσινο κουμπί δοσομέτρησης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bretaris Genuair ενδείκνυται για βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Η συνιστώμενη δόση είναι μία εισπνοή 322 μικρογραμμαρίων ακλιδινίου, δυο φορές ημερησίως.

Αν ξεχαστεί μία δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν. Ωστόσο, αν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάστηκε και συνεχίστε κανονικά.

Ηλικιωμένοι
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Bretaris Genuair στον παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

Τρόπος χορήγησης
Μόνο για χρήση με εισπνοή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το πώς να λαμβάνουν το προϊόν σωστά καθώς η συσκευή εισπνοών Genuair μπορεί να λειτουργεί διαφορετικά από τις συσκευές εισπνοών που οι ασθενείς μπορεί να έχουν χρησιμοποιήσει παλαιότερα. Είναι σημαντικό να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να διαβάσουν προσεκτικά τις Οδηγίες Χρήσης στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, το οποίο συσκευάζεται μαζί με κάθε συσκευή εισπνοών.

Για τις Οδηγίες Χρήσης, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο βρωμιούχο ακλιδίνιο ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παράδοξος βρογχόσπασμος:
Η χορήγηση του Bretaris Genuair μπορεί να προκαλέσει παράδοξο βρογχόσπασμο. Σε αυτήν την περίπτωση, θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως η χορήγηση του Bretaris Genuair και να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπείες.

Επιδείνωση της νόσου:
Το βρωμιούχο ακλιδίνιο ενδείκνυται για βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης και όχι για την ανακούφιση από οξέα επεισόδια βρογχόσπασμου, δηλ. ως θεραπεία διάσωσης. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ΧΑΠ κατά τη θεραπεία με βρωμιούχο ακλιδίνιο, κατά την οποία κρίνεται απαραίτητη από τον ασθενή η χορήγηση συμπληρωματικής φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση του ασθενούς και του θεραπευτικού σχήματος για τη ΧΑΠ.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις:
Καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής και της παροξυσμικής ταχυκαρδίας παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση του Bretaris Genuair (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, το Bretaris Genuair πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών ή με παράγοντες κινδύνου για καρδιακές αρρυθμίες.

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιαγγειακές συννοσηρότητες σε κλινικές δοκιμές είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επηρεαστούν από τον αντιχολινεργικό μηχανισμό δράσης.

Αντιχολινεργική δράση:
Η ξηροστομία που παρατηρήθηκε σε θεραπεία με αντιχολινεργικά μπορεί μακροπρόθεσμα να σχετίζεται με την εμφάνιση τερηδόνας.

Λαμβάνοντας υπόψη την αντιχολινεργική του δράση, το βρωμιούχο ακλιδίνιο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με συμπτωματική υπερπλασία του προστάτη ή απόφραξη

του αυχένα της ουροδόχου κύστης ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (αν και η άμεση επαφή του προϊόντος με τα μάτια είναι ελάχιστα πιθανό να συμβεί).

Έκδοχα:
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παράλληλη χορήγηση του βρωμιούχου ακλιδινίου με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργική δράση δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημα *in vivo* μελέτες αλληλεπιδράσεων, το εισπνεόμενο βρωμιούχο ακλιδίνιο έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη ΧΑΠ, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται τα συμπαθητικομιμητικά βρογχοδιασταλτικά, οι μεθυλοξανθίνες, και τόσο από του στόματος όσο και εισπνεόμενα στεροειδή, χωρίς κλινικές ενδείξεις για την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το βρωμιούχο ακλιδίνιο ή οι μεταβολίτες του βρωμιούχου ακλιδινίου της θεραπευτικής δόσης δεν αναμένεται να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις με δραστικές ουσίες οι οποίες είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) ή δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται μέσω ενζύμων και εστερασών του κυτοχρώματος P450 (CYP450) (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση βρωμιούχου ακλιδινίου σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα μόνο για τα επίπεδα δόσης που ήταν πολύ υψηλότερα από το μέγιστο όριο έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού στο βρωμιούχο ακλιδίνιο (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του βρωμιούχου ακλιδινίου ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο αν τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα από τη χορήγησή του υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων.

Θηλασμός
Δεν είναι γνωστό εάν οι μεταβολίτες του βρωμιούχου ακλιδινίου απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν την απέκκριση μικρών ποσοτήτων μεταβολιτών του βρωμιούχου ακλιδινίου στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με Bretaris Genuair, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα
Μελέτες σε επίμυες κατέδειξαν ελάχιστη μείωση της γονιμότητας μόνο για τα επίπεδα δόσης που ήταν πολύ υψηλότερα από το μέγιστο όριο έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού στο βρωμιούχο ακλιδίνιο (βλ. παράγραφο 5.3). Θεωρείται απίθανο το βρωμιούχο ακλιδίνιο να επηρεάσει τη γονιμότητα στον άνθρωπο μετά από τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το βρωμιούχο ακλιδίνιο ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η εκδήλωση κεφαλαλγίας, ζάλης ή θαμπής οράσεως μετά τη χορήγηση του

βρωμιούχου ακλιδινίου (βλ. παράγραφο 4.8) μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας
Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη χορήγηση Bretaris Genuair ήταν κεφαλαλγία (6,6%) και ρινοφαρυγγίτιδα (5,5%).

Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα
Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω βασίζεται στην καταγραφή του βαθμού εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (δηλ. συμβάντα που οφείλονται στο Bretaris Genuair) οι οποίες παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση 322 μg Bretaris Genuair (636 ασθενείς), έπειτα από αθροιστική ανάλυση των στοιχείων που προέκυψαν από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, μίας διάρκειας 6 μηνών και δύο διάρκειας 3 μηνών ή στα αποτελέσματα της μελέτης μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.791 ασθενείς με μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ υπό θεραπεία με Bretaris Genuair μέχρι 36 μήνες δεν ταυτοποιήθηκαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται σύμφωνα με την εξής σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες

(≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	**Προτιμώμενος όρος**	**Συχνότητα**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Παραρρινοκολπίτιδα	Συχνές
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Σπάνιες
	Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
	Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Ζάλη	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Θαμπή όραση	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής και της παροξυσμικής ταχυκαρδίας	Όχι συχνές
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Συχνές
	Δυσφωνία	Όχι Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Ξηροστομία	Όχι συχνές
	Στοματίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Κνησμός	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κατακράτηση ούρων	Όχι συχνές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία με βρωμιούχο ακλιδίνιο είναι πιθανόν να οδηγήσει σε αντιχολινεργικά σημεία και συμπτώματα.
Ωστόσο, χορηγήθηκαν εφάπαξ εισπνεόμενες δόσεις έως 6.000 μg βρωμιούχου ακλιδινίου σε υγιή άτομα, χωρίς να παρατηρηθούν συστηματικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Επιπλέον,

δεν παρατηρήθηκαν κλινικά συσχετιζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έπειτα από τη χορήγηση έως 800 μg βρωμιούχου ακλιδινίου δύο φορές ημερησίως και σε διάστημα 7 ημερών σε υγιή άτομα.

Είναι απίθανο να συμβεί οξεία δηλητηρίαση σε περίπτωση ακούσιας κατάποσης βρωμιούχου ακλιδινίου, λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς του από του στόματος και του ενεργοποιούμενου διά της αναπνοής δοσολογικού μηχανισμού της συσκευής εισπνοών Genuair.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, αντιχολινεργικά, κωδικός ATC: R03BB05.

Μηχανισμός δράσης
Το βρωμιούχο ακλιδίνιο είναι ένας συναγωνιστικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων (επίσης καλούμενο ως αντιχολινεργικό) με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης απέναντι στους υποδοχείς M_3 σε σχέση με τους υποδοχείς M_2. Οι υποδοχείς M_3 προκαλούν σύσπαση των λείων μυών των αεραγωγών. Το εισπνεόμενο βρωμιούχο ακλιδίνιο δρα τοπικά στους πνεύμονες για να ανταγωνιστεί τους υποδοχείς M_3 των λείων μυών των αεραγωγών και να προκαλέσει βρογχοδιαστολή. *In vitro* και *in vivo* μη κλινικές δοκιμές κατέδειξαν μία ταχεία, δοσοεξαρτώμενη και μακράς διάρκειας αναστολή της σύσπασης των βρόγχων που προκαλείται από την ακετυλοχολίνη έπειτα από τη χορήγηση ακλιδινίου. Το βρωμιούχο ακλιδίνιο διασπάται γρήγορα στο πλάσμα και ως εκ τούτου υπάρχει χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης συστηματικών αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Κλινικές δοκιμές αποτελεσματικότητας έδειξαν ότι το Bretaris Genuair παρείχε κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας (όπως μετράται με βάση τον βιαίως εκπνεόμενο όγκο σε 1 δευτερόλεπτο [FEV_1]) μέσα σε 12 ώρες έπειτα από την πρωινή και τη βραδινή χορήγηση της δόσης. Σημειώθηκε έναρξη δράσης μέσα σε 30 λεπτά μετά από την πρώτη δόση με αύξηση του FEV1 σε σχέση με την αρχική τιμή των 124-133 ml. Ο μέγιστος βαθμός βρογχοδιαστολής σημειώθηκε μέσα σε 1-3 ώρες μετά τη χορήγηση, με μέσες μέγιστες βελτιώσεις του FEV_1 σε σχέση με την αρχική τιμή των 227-268 ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς
Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο διάστημα QT (χρησιμοποιώντας διόρθωση κατά τη μέθοδο Fridericia ή Bazett ή εξατομικευμένη διόρθωση) μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση βρωμιούχου ακλιδινίου (200 μg ή 800 μg) για 3 ημέρες σε υγιή άτομα, στο πλαίσιο μίας ενδελεχούς μελέτης του διαστήματος QT.

Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του Bretaris Genuair στον καρδιακό ρυθμό όπως καταγράφηκαν από το σύστημα Holter για την 24ωρη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού, έπειτα από την ολοκλήρωση τρίμηνης θεραπείας 336 ασθενών, εκ των οποίων οι 164 λάμβαναν 322 μg Bretaris Genuair δύο φορές ημερησίως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια
Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Bretaris Genuair φάσης ΙΙΙ συμμετείχαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπευτική αγωγή με Bretaris Genuair σε δόσεις των 322 μg δύο φορές ημερησίως στο πλαίσιο μίας τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας έξι μηνών, καθώς και 190 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπευτική αγωγή με Bretaris Genuair σε δόσεις των 322 μg δύο φορές ημερησίως στο πλαίσιο μίας τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας τριών μηνών. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τα αποτελέσματα μέτρησης της πνευμονικής λειτουργίας, την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, τη σχετιζόμενη με την ασθένεια κατάσταση υγείας, τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης και την εκδήλωση παροξύνσεων. Σε μακροχρόνιες μελέτες ασφαλείας, το Bretaris Genuair

σχετίστηκε με βρογχοδιασταλτική αποτελεσματικότητα κατά τη χορήγησή του στο πλαίσιο μίας περιόδου θεραπείας διάρκειας ενός έτους.

Βρογχοδιαστολή
Στο πλαίσιο της μελέτης διάρκειας 6 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν Bretaris Genuair σε δόσεις των 322 μg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην πνευμονική τους λειτουργία (όπως μετράται με βάση τον FEV_1). Η μέγιστη βρογχοδιασταλτική δράση του φαρμακευτικού σκευάσματος σημειώθηκε από την πρώτη ημέρα και διατηρήθηκε καθ' όλη την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών. Έπειτα από θεραπεία διάρκειας 6 μηνών, η μέση βελτίωση προ της χορήγησης της πρωινής δόσης (της ελάχιστης συγκέντρωσης) με βάση τον FEV_1 ήταν της τάξεως των 128 ml (95% CI=85-170, p<0,0001) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.
Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην περίπτωση χορήγησης Bretaris Genuair κατά τη μελέτη διάρκειας 3 μηνών.

Κατάσταση Υγείας Σχετιζόμενη με την Ασθένεια και Συμπτωματικά Οφέλη
Η χορήγηση Bretaris Genuair κατέδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση της ανακούφισης από τα συμπτώματα δύσπνοιας και της κατάστασης υγείας (σύμφωνα με αξιολόγηση με τον Δείκτη Μεταβατικής Δύσπνοιας [TDI] και το Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο St. George [SGRQ] αντίστοιχα). Στον παρακάτω Πίνακα εμφανίζονται τα αποτελέσματα ανακούφισης από τα συμπτώματα, όπως διαμορφώθηκαν έπειτα από θεραπεία διάρκειας 6 μηνών με χορήγηση Bretaris Genuair.

Μεταβλητή	**Θεραπεία**		**Βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου**	**Τιμή p**
	Bretaris Genuair	**Εικονικό φάρμακο**		
TDI				
Ποσοστό Ασθενών που πέτυχαν MCID[a]	56,9	45,5	Αύξηση πιθανότητας κατά 1,68[c] φορές	0,004
Μέση Μεταβολή από τη βάση αναφοράς	1,9	0,9	1,0 μονάδα	<0,001
SGRQ				
Ποσοστό Ασθενών που πέτυχαν MCID[b]	57,3	41,0	Αύξηση πιθανότητας κατά 1,87[c] φορές	<0,001
Μέση Μεταβολή από τη βάση αναφοράς	-7,4	-2,8	-4,6 μονάδες	<0,0001

a Ελάχιστα κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) με μεταβολή ≥1 μονάδας στον TDI.
b MCID με μεταβολή τουλάχιστον -4 μονάδων στο SGRQ.
c Λόγος σχετικών πιθανοτήτων, αύξηση της πιθανότητας να επιτευχθεί το επίπεδο MCID κατά τη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπευτική αγωγή με Bretaris Genuair χρειάστηκαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μείωση 0,95 εισπνοών ημερησίως στους 6 μήνες [p=0,005]). Έπειτα από τη χορήγηση Bretaris Genuair παρατηρήθηκε βελτίωση των κατά την διάρκεια της ημέρας συμπτωμάτων της ΧΑΠ (δύσπνοια, βήχας και παραγωγή πτυέλων) και των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας και των συμπτωμάτων κατά το πρωινό ξύπνημα.

Η αθροιστική ανάλυση αποτελεσματικότητας των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, διάρκειας 6 και 3 μηνών, κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ήπιων έως σοβαρών παροξύνσεων (για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με αντιβιοτικά ή

κορτικοστεροειδή ή νοσηλεία) έπειτα από το χορήγηση βρωμιούχου ακλιδινίου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (λόγος ανά ασθενή ανά έτος: 0,31 έναντι 0,44 αντιστοίχως, p=0,0149).

Μελέτη Μακροπρόθεσμης Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας μέχρι 3 έτη
Η επίδραση του βρωμιούχου ακλιδινίου στην εμφάνιση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη σε 3.630 ενήλικους ασθενείς ηλικίας μεταξύ 40 και 91 ετών με μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ υπό θεραπεία για διάστημα μέχρι 36 μήνες. Το 58,7% ήταν άνδρες και το 90,7% ήταν Καυκάσιοι με μέσο FEV_1 μετά-βρογχοδιαστολή 47,9% της προβλεπόμενης τιμής και μέση τιμή CAT (Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης ΧΑΠ) της τάξης του 20,7. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειοεγκεφαλικής νόσου και/ή σημαντικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Το 59,8% των ασθενών είχε τουλάχιστον μία παρόξυνση ΧΑΠ μέσα στους τελευταίους 12 μήνες από τη διαλογή. Περίπου το 48% των ενταγμένων ασθενών είχαν προηγούμενο ιστορικό τουλάχιστον 1 καταγεγραμμένου προηγούμενου καρδιαγγειακού συμβάματος, αγγειοεγκεφαλικής νόσου (13,1%), στεφανιαίας νόσου (35,4%), περιφερικής αγγειακής νόσου ή ιστορικό χωλότητας (13,6%).

Η μελέτη είχε σχεδιασμό καθοδηγούμενο από τα συμβάματα και ολοκληρώθηκε αφού παρατηρήθηκαν επαρκή συμβάματα MACE για την πρωτεύουσα ανάλυση ασφάλειας. Οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία εάν εμφάνισαν ένα σύμβαμα MACE και εντάχθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης μετά τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το 70,7% των ασθενών ολοκλήρωσε τη μελέτη ανά εκτίμηση ερευνητή. Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία στις ομάδες του Bretaris Genuair και του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,1 και 1 έτος, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος υπό μελέτη στις ομάδες του Bretaris Genuair και του εικονικού φαρμάκου ήταν περίπου 1,4 και 1,3 έτη, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση συμβάματος MACE, που ορίστηκε ως οποιοδήποτε από τα ακόλουθα επιβεβαιωμένα συμβάματα: καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συχνότητα των ασθενών με τουλάχιστον ένα συμβάν MACE ήταν 3,85% έναντι 4,23% των ασθενών στις ομάδες του ακλιδινίου και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το Bretaris Genuair δεν αύξησε τον κίνδυνο των συμβαμάτων MACE στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία υπόβαθρου (αναλογία κινδύνου (HR) 0,89, 95% CI: 0,64, 1,23). Το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης απέκλεισε ένα προκαθορισμένο περιθώριο κινδύνου της τάξης του 1,8.

Το ποσοστό των παροξύνσεων μέτριας ή σοβαρής ΧΑΠ ανά ασθενή ανά έτος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας εκτιμήθηκε ως το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στη μελέτη. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Bretaris Genuair κατέδειξαν μία στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης του 22% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία ποσοστού [RR] 0,78; 95% CI 0,68 έως 0,89, p<0,001). Επιπλέον, το Bretaris Genuair κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης του 35% στο ποσοστό νοσηλειών λόγω παροξύνσεων της ΧΑΠ κατά τη λήψη της θεραπείας κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (RR 0,65; 95% CI 0,48 έως 0,89, p=0,006).

Η ομάδα του Bretaris Genuair κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική καθυστέρηση στον χρόνο έως την πρώτη μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση κατά τη λήψη της θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς στην ομάδα του βρωμιούχου ακλιδινίου είχαν μία σχετική μείωση 18% του κινδύνου παρόξυνσης (HR 0,82, 95% CI [0,73, 0,92], p<0,001).

Ανοχή στην άσκηση
Σε μια διασταυρούμενη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, το Bretaris Genuair συνδέθηκε με μια στατιστικά σημαντική βελτίωση του χρόνου αντοχής κατά την άσκηση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 58 δευτερόλεπτα (95% CI=9-108, p=0,021, τιμή πριν τη θεραπεία: 486 δευτερόλεπτα). Το Bretaris Genuair μείωσε στατιστικά σημαντικά την πνευμονική υπερδιάταση σε κατάσταση ηρεμίας (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα [functional residual capacity, FRC]=0,197 l [95% CI=0,321, 0,072, p=0,002], υπολειπόμενος όγκος [residual

volume, RV]=0,238 l [95% CI=0,396, 0,079, p=0,004]) και βελτίωσε επίσης το χαμηλότερο σημείο αναπνευστικής ικανότητας (κατά 0,078 l, 95% CI=0,01, 0,145, p=0,025) και μείωσε τη δύσπνοια κατά τη διάρκεια της άσκησης (κλίμακα Borg) (κατά 0,63 μονάδες Borg, 95% CI=1,11, 0,14, p=0,012).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Bretaris Genuair σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Το βρωμιούχο ακλιδίνιο απορροφάται ταχέως από τους πνεύμονες, επιτυγχάνοντας μέγιστες συγκεντρώσεις της ουσίας στο πλάσμα εντός 5 λεπτών έπειτα από την εισπνοή για τα υγιή άτομα και συνήθως εντός των πρώτων 15 λεπτών για ασθενείς με ΧΑΠ. Το μέρος της εισπνεόμενης δόσης που τελικώς εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία ως αμετάβλητο ακλιδίνιο είναι ιδιαιτέρως μικρό (<5%).

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ουσίας στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση που σημειώθηκαν μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως από ασθενείς με ΧΑΠ 400 μg βρωμιούχου ακλιδινίου ήταν περίπου 224 pg/ml. Τα επίπεδα πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μέσα σε επτά ημέρες έπειτα από τη χορήγηση της δόσης δύο φορές ημερησίως.

Κατανομή
Ο συνολικός όγκος της απόθεσης του βρωμιούχου ακλιδινίου στους πνεύμονες μέσω της συσκευής εισπνοών Genuair ανήλθε κατά μέσο όρο στο 30% περίπου της μετρούμενης δόσης.

Η *in vitro* σύνδεση του βρωμιούχου ακλιδινίου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν πιθανόν αντίστοιχη με τη σύνδεση των μεταβολιτών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, λόγω της ταχείας υδρόλυσης του βρωμιούχου ακλιδινίου στο πλάσμα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 87% για τον μεταβολίτη καρβοξυλικού οξέος και 15% για τον μεταβολίτη αλκοόλης αντίστοιχα. Η βασική πρωτεΐνη του πλάσματος μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η σύνδεση του βρωμιούχου ακλιδινίου με το πλάσμα είναι η λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός
Το βρωμιούχο ακλιδίνιο υδρολύεται ταχέως και εκτεταμένα σε φαρμακολογικά ανενεργά καρβοξυλιωμένα παράγωγα και παράγωγα αλκοόλης. Η υδρόλυση προκύπτει τόσο χημικά (μη ενζυμικά) όσο και ενζυμικά μέσω της χρήσης εστερασών, από τις οποίες η βουτυρυλοχολινεστεράση αποτελεί τη βασικότερη εστεράση του ανθρώπινου οργανισμού που χρησιμοποιείται κατά την υδρόλυση. Τα επίπεδα του μεταβολίτη οξέος στο πλάσμα εμφανίζονται με 100πλάσια περίπου συγκέντρωση σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα του μεταβολίτη αλκοόλης και της αμετάβλητης δραστικής ουσίας έπειτα από την εισπνοή.

Το χαμηλό ποσοστό της απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας του εισπνεόμενου βρωμιούχου ακλιδινίου (<5%) οφείλεται στο γεγονός ότι υδρολύεται εκτεταμένα από τον ανθρώπινο οργανισμό αλλά και πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία του οργανισμού, σε περίπτωση απόθεσης του στους πνεύμονες ή σε περίπτωση κατάποσής του.

Ο βιομετασχηματισμός μέσω σειράς ενζύμων CYP450 διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στη συνολική μεταβολική κάθαρση του βρωμιούχου ακλιδινίου.

In vitro έρευνες έδειξαν ότι το βρωμιούχο ακλιδίνιο σε θεραπευτική δόση ή οι μεταβολίτες του δεν αναστέλλουν ή δεν επαγάγουν τη σύνθεση οποιωνδήποτε ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450) και δεν αναστέλλουν τη δράση των εστερασών (καρβοξυλεστεράση, ακετυλχολινεστεράση,

βουτυρυλοχολινεστεράση). *In vitro* έρευνες έδειξαν ότι το βρωμιούχο ακλιδίνιο ή οι μεταβολίτες του βρωμιούχου ακλιδινίου δεν είναι υποστρώματα ή αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Αποβολή
Ο τελικός χρόνος ημιζωής και ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής του βρωμιούχου ακλιδινίου είναι περίπου 14 και 10 ώρες, αντίστοιχα, μετά από την εισπνοή δόσεων 400 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση 400 μg ραδιοσημασμένου βρωμιούχου ακλιδινίου σε υγιή άτομα, η ποσότητα του βρωμιούχου ακλιδινίου που απεβλήθη αμετάβλητο μέσω των ούρων αντιστοιχούσε στο 1% της δόσης. Έως το 65% της δόσης απεβλήθη υπό τη μορφή μεταβολιτών στα ούρα, ενώ έως το 33% απεβλήθη υπό τη μορφή μεταβολιτών στα κόπρανα.

Έπειτα από την εισπνοή 200 μg και 400 μg βρωμιούχου ακλιδινίου από υγιή άτομα ή ασθενείς με ΧΑΠ, η απέκκριση του βρωμιούχου ακλιδινίου μέσω των ούρων ως αμετάβλητης ουσίας ήταν ιδιαιτέρως χαμηλή και αναλογούσε σε περίπου 0,1% της χορηγούμενης δόσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η νεφρική κάθαρση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στη συνολική κάθαρση του βρωμιούχου ακλιδινίου από το πλάσμα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα
Το βρωμιούχο ακλιδίνιο παρουσίασε γραμμική κινητική και μία χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο πλαίσιο του θεραπευτικού του εύρους.

Ειδικοί πληθυσμοί
Ηλικιωμένοι ασθενείς
Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του βρωμιούχου ακλιδινίου σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή μορφή ΧΑΠ εμφανίζονται να είναι ίδιες στην περίπτωση των ασθενών ηλικίας 40-59 ετών, αλλά και των ασθενών ηλικίας ≥70 ετών. Για αυτόν τον λόγο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
Δεν διεξήχθησαν μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το βρωμιούχο ακλιδίνιο μεταβολίζεται κυρίως μέσω χημικής και ενζυμικής διάσπασης στο πλάσμα, ως εκ τούτου, η ηπατική δυσλειτουργία είναι απίθανο να επηρεάσει τη συστηματική έκθεση της ουσίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και με ΧΑΠ.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές ανάμεσα σε άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία και σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Για αυτόν τον λόγο, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης και επιπρόσθετη παρακολούθηση για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και με ΧΑΠ.

Φυλή
Μετά από επαναλαμβανόμενες εισπνοές, η συστημική έκθεση του βρωμιούχου ακλιδινίου παρατηρήθηκε να είναι όμοια σε Γιαπωνέζους και Καυκάσιους ασθενείς.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις
Επειδή το βρωμιούχο ακλιδίνιο δρα τοπικά στους πνεύμονες και διασπάται ταχέως στο πλάσμα, δεν υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ουσίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων,

γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Σε μη κλινικές δοκιμές, οι επιδράσεις στις καρδιαγγειακές παραμέτρους (ταχυκαρδία σε σκύλους), στην αναπαραγωγική τοξικότητα (εμβρυοτοξικές επιδράσεις) και στη γονιμότητα (ελάχιστη μείωση της ικανότητας σύλληψης, των ωχρών σωματίων και των απωλειών πριν και μετά την εμφύτευση) παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Η χαμηλή τοξικότητα που παρατηρήθηκε σε μη κλινικές μελέτες τοξικότητας οφείλεται εν μέρει στον ταχύ μεταβολισμό του βρωμιούχου ακλιδινίου στο πλάσμα και στην έλλειψη σημαντικής φαρμακολογικής δραστηριότητας των κυριότερων μεταβολιτών. Το περιθώριο ασφαλείας για τη συστηματική έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού σε 400 μg δύο φορές ημερησίως έναντι των επιπέδων μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο πλαίσιο αυτών των μελετών ήταν 7- έως 73-πλάσιο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Να χρησιμοποιείται εντός 90 ημερών από το άνοιγμα της εσωτερικής συσκευασίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοών εντός της εσωτερικής συσκευασίας μέχρι την έναρξη χορήγησης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευή εισπνοών είναι κατασκευασμένη από μία σειρά διαφορετικών υλικών, αποτελούμενα από πολυανθρακικά πολυμερή, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, πολυοξυμεθυλένιο, πολυεστέρα τερεφθαλικού βουτυλένιου, πολυπροπυλένιο, πολυστυρένιο και ανοξείδωτο χάλυβα. Κυκλοφορεί σε λευκό χρώμα με ενσωματωμένο πλαίσιο ένδειξης της δόσης και ένα πράσινο κουμπί δοσομέτρησης.

Το επιστόμιο καλύπτεται από ένα αφαιρούμενο πράσινο προστατευτικό κάλυμμα. Η συσκευή εισπνοών διατίθεται σε μία πλαστική εσωτερική συσκευασία τοποθετημένη σε ένα χάρτινο κουτί.

Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 συσκευή εισπνοών με 30 δόσεις.
Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 συσκευή εισπνοών με 60 δόσεις.
Χάρτινο κουτί που περιέχει 3 συσκευές εισπνοών με 60 δόσεις σε καθεμία από αυτές.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες Χρήσης

Έναρξη

Διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο.

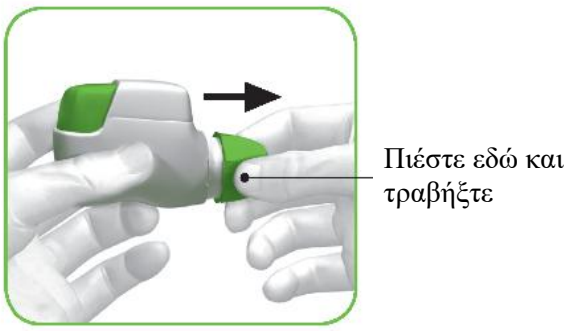
Εξοικειωθείτε με τα μέρη της συσκευής εισπνοών σας Genuair.



Εικόνα Α

Πριν από τη χρήση:

α) Πριν από την πρώτη χρήση, ανοίξτε σχίζοντας την σφραγισμένη εσωτερική συσκευασία και αφαιρέστε τη συσκευή εισπνοών. Πετάξτε την εσωτερική συσκευασία.
β) Μην πιέζετε το πράσινο κουμπί μέχρι να είστε έτοιμοι να πάρετε μια δόση.
γ) Τραβήξτε το κάλυμμα πιέζοντας ελαφρά τα βέλη που είναι σημειωμένα στην κάθε πλευρά (Εικόνα Β).



Εικόνα Β

ΒΗΜΑ 1: Προετοιμάστε τη δόση σας

1.1 Κοιτάξτε το άνοιγμα του επιστομίου και βεβαιωθείτε ότι κανένα αντικείμενο δεν εμποδίζει την πρόσβαση σε αυτό (Εικόνα Γ).

1.2 Κοιτάξτε το παράθυρο ελέγχου (πρέπει να είναι κόκκινο, Εικόνα Γ).



Εικόνα Γ

1.3 Κρατήστε τη συσκευή εισπνοών οριζόντια με το επιστόμιο προς το μέρος σας και το πράσινο κουμπί επάνω (Εικόνα Δ).



Εικόνα Δ

1.4 Πιέστε εντελώς προς τα κάτω το πράσινο κουμπί για τη φόρτωση της δόσης σας (Εικόνα Ε).

Όταν πιέζετε εντελώς προς τα κάτω το κουμπί, το παράθυρο ελέγχου αλλάζει από κόκκινο σε πράσινο.

Βεβαιωθείτε ότι το πράσινο κουμπί είναι επάνω. **Μη γέρνετε τη συσκευή.**

1.5 Απελευθερώστε το πράσινο κουμπί (Εικόνα ΣΤ).

Βεβαιωθείτε ότι απελευθερώσατε το κουμπί, ώστε η συσκευή εισπνοών να μπορεί να λειτουργήσει σωστά.



Εικόνα Ε



Εικόνα ΣΤ

Σταματήστε και Ελέγξτε:

1.6 Βεβαιωθείτε ότι το παράθυρο ελέγχου είναι τώρα πράσινο (Εικόνα Z).

Το φάρμακό σας είναι έτοιμο για εισπνοή.

Πηγαίνετε στο «ΒΗΜΑ 2: Εισπνεύστε το φάρμακό σας».



Εικόνα Z

Τι να κάνετε εάν το παράθυρο ελέγχου είναι ακόμα κόκκινο αφού έχετε πιέσει το κουμπί (Εικόνα Η).



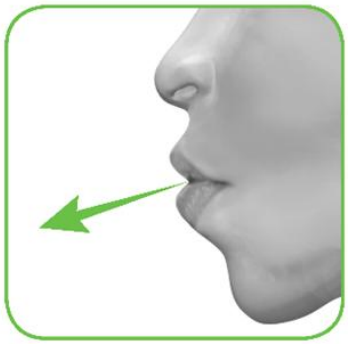
Εικόνα Η

Η δόση δεν είναι προετοιμασμένη. **Πηγαίνετε πίσω στο «ΒΗΜΑ 1 Προετοιμάστε τη δόση σας» και επαναλάβετε τα βήματα 1.1 έως 1.6.**

ΒΗΜΑ 2: Εισπνεύστε το φάρμακό σας

Διαβάστε πλήρως τα βήματα 2.1 έως 2.7 πριν από τη χρήση. Μη γέρνετε τη συσκευή.

2.1 Κρατήστε τη συσκευή εισπνοών μακριά από το στόμα σας και **εκπνεύστε εντελώς.** Μην εκπνέετε ποτέ μέσα στη συσκευή εισπνοών (Εικόνα Θ).



Εικόνα Θ

2.2 Κρατήστε το κεφάλι σας σε όρθια θέση, τοποθετήστε το επιστόμιο ανάμεσα στα χείλη σας και κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από αυτό (Εικόνα Ι).

Μην κρατάτε πατημένο προς τα κάτω το πράσινο κουμπί καθώς εισπνέετε.



Εικόνα Ι

2.3 Πάρτε μία **δυνατή, βαθιά εισπνοή** από το στόμα σας. Συνεχίστε να εισπνέετε όσο το δυνατόν περισσότερο.

Ένα «κλικ» θα σας επιβεβαιώσει ότι εισπνέετε σωστά. Συνεχίστε να αναπνέετε όσο το δυνατόν περισσότερο, αφού ακούσετε το «κλικ». Μερικοί ασθενείς μπορεί να μην ακούσουν το «κλικ». Χρησιμοποιήστε το παράθυρο ελέγχου για να βεβαιωθείτε ότι έχετε εισπνεύσει σωστά.

2.4 Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα σας.

2.5 Κρατήστε την αναπνοή σας όσο το δυνατόν περισσότερο.

2.6 Εκπνεύστε αργά μακριά από τη συσκευή εισπνοών.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αισθανθούν μία κοκκώδη αίσθηση στο στόμα τους ή μία ελαφρώς γλυκιά ή πικρή γεύση. Μην πάρετε επιπλέον δόση σε περίπτωση που δεν αισθανθείτε κάποια γεύση ή αίσθηση μετά την εισπνοή.

Σταματήστε και Ελέγξτε:

2.7 Βεβαιωθείτε ότι το παράθυρο ελέγχου είναι τώρα κόκκινο (Εικόνα Κ). Αυτό σημαίνει ότι έχετε εισπνεύσει το φάρμακό σας σωστά.



Εικόνα Κ

Τι να κάνετε εάν το παράθυρο ελέγχου είναι ακόμα πράσινο μετά την εισπνοή (Εικόνα Λ).



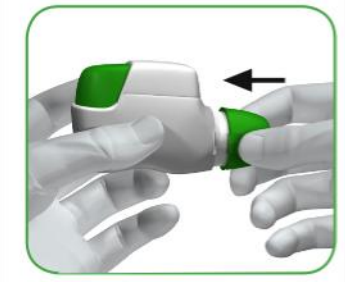
Εικόνα Λ

Αυτό σημαίνει ότι δεν έχετε εισπνεύσει το φάρμακό σας σωστά. **Πηγαίνετε πίσω στο «ΒΗΜΑ 2 Εισπνεύστε το φάρμακό σας» και επαναλάβετε τα βήματα 2.1 έως 2.7.**

Εάν το παράθυρο ελέγχου εξακολουθεί να μην αλλάζει σε κόκκινο, μπορεί να έχετε ξεχάσει να απελευθερώσετε το πράσινο κουμπί πριν από την εισπνοή ή μπορεί να μην έχετε εισπνεύσει αρκετά δυνατά. Εάν συμβεί αυτό, προσπαθήστε ξανά. Βεβαιωθείτε ότι έχετε απελευθερώσει το πράσινο

κουμπί και ότι έχετε εκπνεύσει πλήρως. Στη συνέχεια, πάρτε μια δυνατή, βαθιά εισπνοή μέσα από το επιστόμιο.
Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας εάν το παράθυρο ελέγχου εξακολουθεί να είναι πράσινο μετά από επανειλημμένες προσπάθειες.

Πιέστε το προστατευτικό κάλυμμα πίσω στο επιστόμιο μετά από κάθε χρήση (Εικόνα Μ), για να αποτρέψετε την επιμόλυνση της συσκευής εισπνοών με σκόνη ή άλλα υλικά. Πρέπει να απορρίψετε τη συσκευή εισπνοών σας, εάν χάσετε το κάλυμμα.



Εικόνα Μ

Επιπρόσθετες πληροφορίες

Τι πρέπει να κάνετε εάν προετοιμάσετε κατά λάθος μια δόση;

Φυλάξτε τη συσκευή εισπνοών με το προστατευτικό κάλυμμα στη θέση του μέχρι να έρθει η ώρα να εισπνεύσετε το φάρμακό σας, στη συνέχεια αφαιρέστε το κάλυμμα και ξεκινήστε από το Βήμα 1.6.

Πώς λειτουργεί ο δείκτης δόσης;

- Ο δείκτης δόσης δείχνει τον συνολικό αριθμό των δόσεων που απομένουν στη συσκευή εισπνοών (Εικόνα Ν).
- Κατά την πρώτη χρήση, κάθε συσκευή εισπνοών περιέχει τουλάχιστον 60 δόσεις ή τουλάχιστον 30 δόσεις, ανάλογα με το μέγεθος της συσκευασίας.
- Κάθε φορά που φορτώνετε μια δόση πιέζοντας το πράσινο κουμπί, ο δείκτης δόσης μετακινείται ελάχιστα προς τον επόμενο αριθμό (50, 40, 30, 20, 10 ή 0).

Πότε πρέπει να πάρετε μία νέα συσκευή εισπνοών;

Θα πρέπει να πάρετε μία νέα συσκευή εισπνοών:

- Εάν η συσκευή εισπνοών σας φαίνεται κατεστραμμένη ή εάν χάσετε το κάλυμμα ή
- Όταν εμφανίζεται μία **κόκκινη ταινία** στον δείκτη δόσης, αυτό σημαίνει ότι πλησιάζετε στην τελευταία δόση σας (Εικόνα Ν) ή
- Εάν η συσκευή εισπνοών σας είναι άδεια (Εικόνα Ξ).

Ο δείκτης δόσης μετακινείται αργά από το 60 έως το 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Εικόνα Ν

Πώς μπορείτε να γνωρίζετε ότι η συσκευή εισπνοών σας είναι άδεια;

Όταν το πράσινο κουμπί δεν επανέλθει στην ανώτερη δυνατή θέση και ασφαλίσει σε μία ενδιάμεση θέση, τότε έχετε φτάσει στην τελευταία δόση (Εικόνα Ξ). Μπορείτε να εισπνεύσετε κανονικά την τελευταία σας δόση, παρόλο που το πράσινο κουμπί έχει ασφαλίσει σε αυτήν τη θέση. Μετά από αυτήν τη δόση, δεν μπορείτε να επαναχρησιμοποιήσετε τη συσκευή εισπνοών και πρέπει να αρχίσετε να χρησιμοποιείτε μία νέα συσκευή εισπνοών.



Εικόνα Ξ

Πώς πρέπει να καθαρίζετε τη συσκευή εισπνοών σας;

Μην χρησιμοποιείτε ΠΟΤΕ νερό για να καθαρίσετε τη συσκευή εισπνοών, καθώς αυτό μπορεί να καταστρέψει το φάρμακό σας.

Εάν επιθυμείτε να καθαρίσετε τη συσκευή εισπνοών, απλά σκουπίστε την εξωτερική επιφάνεια του επιστομίου με ένα στεγνό χαρτομάντηλο ή μία στεγνή χαρτοπετσέτα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Azurity Pharmaceuticals Ireland Ltd.
The Observatory
7-11 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 VC42
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουλίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Απριλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16/10/2026

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.