

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bretaris Genuair 322 microgram inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 375 µg aclidiniumbromide, het equivalent van 322 µg aclidinium. Dit stemt overeen met een afgemeten dosis van 400 µg aclidiniumbromide, het equivalent van 343 µg aclidinium.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Iedere afgeleverde dosis bevat ongeveer 12 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit of nagenoeg wit poeder in een witte inhalator met een ingebouwde dosisindicator en een groene doseerknop.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bretaris Genuair is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie voor de verlichting van symptomen van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één inhalatie van 322 microgram aclidinium tweemaal daags.

Indien een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden genomen. Indien het echter bijna tijd is voor de volgende dosis, moet de gemiste dosis worden overgeslagen.

Ouderen

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bretaris Genuair bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Patiënten moeten instructies ontvangen over het correct toedienen van het product omdat de Genuair-inhalator anders kan werken dan de inhalatoren die de patiënten wellicht eerder gebruikt hebben. Het is van belang de patiënten te instrueren om de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter, die samen met de inhalator in elke verpakking zit, zorgvuldig door te nemen.

Voor de gebruiksaanwijzing, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor aclidiniumbromide of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Paradoxaal bronchospasme:

De toediening van Bretaris Genuair kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. Indien dit zou gebeuren, moet de behandeling met Bretaris Genuair worden gestopt en moeten andere behandelingen worden overwogen.

Verslechtering van de ziekte:

Aclidiniumbromide is een bronchusverwijder voor onderhoudsbehandeling en mag niet worden gebruikt voor verlichting van acute episodes van bronchospasme, d.w.z. als een “rescue”-therapie. Bij een verandering in intensiteit van de COPD terwijl de patiënt met acclidiniumbromide wordt behandeld, en waarbij de patiënt aanvullende “rescue”-medicatie nodig vindt, moet een herevaluatie van de patiënt en het behandelingschema van de patiënt worden uitgevoerd.

Cardiovasculaire effecten:

Bretaris Genuair moet met de nodige zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten die een myocardinfarct hadden in de afgelopen 6 maanden, die onstabiele angina pectoris hadden, die een nieuwe diagnose van aritmie in de afgelopen 3 maanden hadden, of die in het ziekenhuis werden opgenomen tijdens de afgelopen 12 maanden voor hartfalen van functionele klasse III en IV volgens de “New York Heart Association”. In klinische onderzoeken is er weinig ervaring opgedaan bij patiënten met bijkomende cardiovasculaire ziekten (zie rubriek 5.1). Deze aandoeningen kunnen beïnvloed worden door het anticholinerge werkingsmechanisme.

Anticholinerge werking

Een droge mond, wat werd waargenomen bij anticholinerge behandelingen, kan op lange termijn gepaard gaan met tandbederf (cariës).

Rekening houdend met de anticholinerge werking moet acclidiniumbromide met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie of blaashalsobstructie of met nauwehoekglaucoom (hoewel direct contact van het product met de ogen zeer onwaarschijnlijk is).

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gelijktijdige toediening van acclidiniumbromide met andere anticholinergica-bevattende geneesmiddelen is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

Hoewel er geen formeel *in-vivo*-onderzoek werd uitgevoerd naar interacties tussen geneesmiddelen, werd geïnhaleerd acclidiniumbromide gelijktijdig gebruikt met andere COPD-geneesmiddelen,

waaronder sympathomimetische bronchodilatoria, methylxanthines, en orale en geïnhalerde steroïden zonder klinische aanwijzingen van geneesmiddeleninteracties.

Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat acridiniumbromide of de metabolieten van acridiniumbromide in de therapeutische dosis naar verwachting geen aanleiding zullen geven tot interacties met actieve stoffen die substraten zijn van P-glycoproteïne (P-gp), of actieve stoffen die door cytochroom P450-enzymen (CYP450) en esterasen worden gemetaboliseerd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van acridiniumbromide bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is foetotoxiciteit alleen gebleken met doses die veel hoger waren dan de maximale menselijke blootstelling aan acridiniumbromide (zie rubriek 5.3). Acridiniumbromide mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acridiniumbromide/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat kleine hoeveelheden acridiniumbromide/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Bretaris Genuair moet worden gestaakt/onthouden, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoek bij ratten is een lichte vermindering in vruchtbaarheid alleen gebleken met doses die veel hoger waren dan de maximale menselijke blootstelling aan acridiniumbromide (zie rubriek 5.3). Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat acridiniumbromide toegediend in de aanbevolen dosis de vruchtbaarheid bij de mens zou aantasten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Acridiniumbromide zou een geringe invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoofdpijn, duizeligheid of wazig zien na toediening van acridiniumbromide (zie rubriek 4.8) kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met Bretaris Genuair waren hoofdpijn (6,6%) en nasofaryngitis (5,5%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De aan de hieronder vermelde bijwerkingen toegewezen frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen (d.w.z. voorvallen toegeschreven aan Bretaris Genuair) waargenomen met Bretaris Genuair 322 µg (636 patiënten) in de gepoolde analyse van één 6 maanden en twee 3 maanden durende gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

In een placebogecontroleerd onderzoek bij 1791 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD die maximaal 36 maanden met Bretaris Genuair werden behandeld, zijn er geen andere bijwerkingen vastgesteld.

De frequentie van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sinusitis	Vaak
	Nasofaryngitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden
	Angio-oedeem	Niet bekend
	Anafylactische reactie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Soms
Oogaandoeningen	Wazig zien	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie	Soms
	Palpitaties	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dysfonie	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Droge mond	Soms
	Stomatitis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms
	Jeuk	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie	Soms

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Hoge doses acclidiniumbromide kunnen leiden tot anticholinerge klachten en symptomen. Er werden echter enkelvoudige geïnhaleerde doses tot 6.000 µg acclidiniumbromide toegediend aan gezonde proefpersonen zonder systemische anticholinerge bijwerkingen. Bovendien werden geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gezonde proefpersonen na toediening van doses tot 800 µg acclidiniumbromide tweemaal daags gedurende 7 dagen.

Acute intoxicatie door het per ongeluk inslikken van een geneesmiddel met acclidiniumbromide is onwaarschijnlijk, door de lage orale biologische beschikbaarheid en doordat het doseermechanisme van de Genuair-inhalator door de ademhaling wordt geactiveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, anticholinergica, ATC-code: R03BB05.

Werkingsmechanisme

Acclidiniumbromide is een competitieve, selectieve muscarinereceptorantagonist (ook bekend als een anticholinergicum), met een langere verblijftijd op de M₃-receptoren dan de M₂-receptoren. M₃-receptoren mediëren het samentrekken van het gladde spierweefsel van de luchtwegen. Geïnhaleerd acclidiniumbromide werkt lokaal in de longen, antagoniseert M₃-receptoren van het gladde spierweefsel van de luchtwegen en induceert bronchodilatatie. Niet-klinische *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken hebben een snelle, dosisafhankelijke en langdurige remming door acclidinium van

bronchoconstrictie die is geïnduceerd door acetylcholine aangetoond. Acclidiniumbromide wordt snel afgebroken in het plasma, daarom is de mate van systemische anticholinerge bijwerkingen laag.

Farmacodynamische effecten

Klinische onderzoeken naar de doeltreffendheid hebben aangetoond dat Bretaris Genuair klinisch relevante verbeteringen van de longfunctie teweegbracht (gemeten aan de hand van het geforceerd expiratoir één-secondevolume [FEV₁]) gedurende 12 uur na een toediening 's ochtends en 's avonds; deze resultaten waren merkbaar binnen 30 minuten na de eerste dosis (verhoging ten opzichte van de baseline van 124-133 ml). Maximale bronchodilatatie werd bereikt binnen 1-3 uur na de toediening met gemiddelde piekwaarden van de verbetering in FEV₁ ten opzichte van de baseline van 227-268 ml bij *steady state*.

Cardiale elektrofysiologie

Er werden geen effecten waargenomen op het QT-interval (gecorrigeerd met ofwel de Fridericia- ofwel de Bazett-methode of individueel gecorrigeerd) wanneer acclidiniumbromide (200 µg of 800 µg) in een diepgaand onderzoek naar QT eenmaal daags gedurende 3 dagen aan gezonde proefpersonen werd toegediend.

Bovendien werden geen klinisch significante effecten van Bretaris Genuair op het hartritme waargenomen met 24-uurs Holter-monitoring na 3 maanden behandeling van 336 patiënten (164 van deze patiënten kregen Bretaris Genuair 322 µg tweemaal daags).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma van Bretaris Genuair waren 269 patiënten geïnccludeerd die met Bretaris Genuair 322 µg tweemaal daags werden behandeld in één 6 maanden durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek en 190 patiënten die met Bretaris Genuair 322 µg tweemaal daags werden behandeld in één 3 maanden durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. De doeltreffendheid werd gemeten aan de hand van de longfunctie en symptomatische resultaten zoals ademnood, ziektespecifieke gezondheidstoestand, gebruik van "rescue"-medicatie en het optreden van exacerbaties. In de veiligheidsonderzoeken op lange termijn was Bretaris Genuair geassocieerd met bronchusverwijdende werkzaamheid wanneer het werd toegediend voor een behandelperiode van 1 jaar.

Bronchodilatatie

In het 6 maanden durend onderzoek ondervonden de patiënten die Bretaris Genuair 322 µg tweemaal daags kregen een klinisch relevante verbetering van hun longfunctie (gemeten aan de hand van FEV₁). De maximale bronchusverwijdende effecten waren duidelijk aanwezig vanaf dag één en bleven aanhouden gedurende de behandelperiode van 6 maanden. Na 6 maanden behandeling was de gemiddelde verbetering in predosis FEV₁ 's ochtends (dalwaarde) vergeleken met placebo 128 ml (95% BI=85-170; p< 0,0001).

Er werden vergelijkbare waarnemingen gedaan met Bretaris Genuair in het 3 maanden durende onderzoek.

Ziektespecifieke gezondheidstoestand en symptomatische voordelen

Bretaris Genuair bracht klinisch relevante verbeteringen teweeg in de ademnood (beoordeeld aan de hand van de Transition Dyspnoea Index [TDI]) en ziektespecifieke gezondheidstoestand (beoordeeld aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). De onderstaande tabel toont de symptoomverlichting die bereikt werd na 6 maanden behandeling met Bretaris Genuair.

Variabele	Behandeling		Verbetering ten opzichte van de placebo	p-waarde
	Bretaris Genuair	Placebo		
TDI				
Percentage patiënten dat MCID ^a bereikte	56,9	45,5	1,68-voudige ^c toename in waarschijnlijkheid	0,004

Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline	1,9	0,9	1,0 eenheid	< 0,001
SGRQ				
Percentage patiënten dat MCID ^b bereikte	57,3	41,0	1,87-voudige ^c toename in waarschijnlijkheid	< 0,001
Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline	-7,4	-2,8	-4,6 eenheden	< 0,0001

a Minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID = “Minimal clinically important difference”) van minstens 1 eenheid verandering in TDI.

b MCID van minstens - 4 eenheden verandering op de SGRQ.

c Odds ratio, toename in de waarschijnlijkheid van het bereiken van MCID ten opzichte van placebo.

Patiënten die behandeld werden met Bretaris Genuair hadden minder behoefte aan “rescue”-medicatie dan patiënten die met placebo werden behandeld (een vermindering van 0,95 pufjes per dag na 6 maanden [$p=0,005$]). Bretaris Genuair verbeterde ook de dagelijkse symptomen van COPD (dyspneu, hoesten en ophoesten van sputum) en nachtelijke en ochtendsymptomen.

Een gepoolde analyse van de doeltreffendheid van de 6 maanden en 3 maanden durende placebogecontroleerde onderzoeken toonde een statistisch significante daling in het aantal matige tot ernstige exacerbaties (waarvoor behandeling met antibiotica of corticosteroïden nodig was of die leidden tot ziekenhuisopname) aan met acclidinium 322 µg tweemaal daags in vergelijking met placebo (verhouding per patiënt per jaar: respectievelijk 0,31 vs. 0,44; $p=0,0149$).

Langetermijnonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid tot maximaal 3 jaar

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen bij 3630 volwassen patiënten tussen 40 en 91 jaar oud met matige tot zeer ernstige COPD die maximaal 36 maanden met acclidiniumbromide werden behandeld, is het effect van dit middel op het optreden van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) onderzocht. De onderzoeksdeelnemers hadden een gemiddelde postbronchodilatatoire FEV1 van 47,9% van de voorspelde waarde en een gemiddelde score voor de CAT (COPD-beoordelingstest) van 20,7; van de deelnemers was 58,7% man en 90,7% Kaukasisch. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening en/of significante cardiovasculaire risicofactoren. In de 12 maanden na het bezoek voor het screeningonderzoek had 59,8% van de patiënten minstens één COPD-exacerbatie. Ongeveer 48% van de deelnemers had een voorgeschiedenis van ten minste 1 gedocumenteerd, eerder opgetreden cardiovasculair voorval: cerebrovasculaire aandoening (13,1%), coronaire hartziekte (35,4%), perifere vaatlijden of claudicatio intermittens (13,6%).

Het onderzoek had een voorvalgestuurde (event-driven) opzet en werd beëindigd nadat er voldoende MACE-voorvallen voor de analyse van de primaire uitkomstmaat voor veiligheid waren opgetreden. Bij patiënten die een MACE-voorval ondervonden, werd de behandeling beëindigd. Deze patiënten werden wel gevolgd tot het einde van het onderzoek. 70,7% van de patiënten rondde het onderzoek af met een beoordeling door de onderzoeker. De mediane behandelingstijd in de Bretaris Genuair-groep en de placebogroep bedroeg respectievelijk 1,1 en 1 jaar. De mediane studieduur in de Bretaris Genuair-groep en placebogroep bedroeg respectievelijk ongeveer 1,4 en 1,3 jaar.

De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was de tijd tot het eerste optreden van een MACE-voorval, gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale ischemische beroerte. Het percentage patiënten met minstens één MACE-voorval was 3,85% voor de acclidiniumgroep en 4,23% voor de placebogroep. Bij toevoeging van Bretaris Genuair aan de bestaande behandeling gaf het middel in vergelijking met placebo geen verhoogd risico op een MACE-voorval bij patiënten met COPD (hazard ratio (HR) 0,89; 95% BI: 0,64 tot 1,23). De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval sluit een vooraf gedefinieerde risicomarge van 1,8 uit.

In het onderzoek was de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid gedefinieerd als de frequentie van matige of ernstige COPD-exacerbaties in het eerste jaar van de behandeling. Bij patiënten behandeld met Bretaris Genuair was de exacerbatiefrequentie 22% lager (significant) in vergelijking met placebo (rate ratio [RR] 0,78; 95% BI: 0,68 tot 0,89; $p < 0,001$). Daarnaast werd met Bretaris Genuair een statistisch significante vermindering van 35% in het aantal ziekenhuisopnamen vanwege COPD-exacerbaties in het eerste jaar waargenomen tijdens behandeling in vergelijking met placebo (RR 0,65; 95% BI: 0,48 tot 0,89; $p=0,006$).

Verder duurde het in het eerste jaar van de behandeling in de Bretaris Genuair groep langer voordat de eerste matige of ernstige COPD-exacerbatie optrad dan in de placebogroep. Patiënten in de acclidiniumbromidegroep hadden 18% minder kans op een exacerbatie (HR 0,82; 95% BI: [0,73 tot 0,92]; $p < 0,001$).

Inspanningstolerantie

In een 3 weken durend cross-over-, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek was Bretaris Genuair – in vergelijking met placebo – geassocieerd met een statistisch significante verbetering van het uithoudingsvermogen bij inspanning met 58 seconden (95% BI = 9-108; $p = 0,021$; waarde vóór behandeling: 486 seconden). Bretaris Genuair verminderde statistisch significant de hyperinflatie van de longen in rust (functionele restcapaciteit [FRC] = 0,197 l [95% BI = 0,321, 0,072; $p = 0,002$]; restvolume [RV] = 0,238 l [95% BI = 0,396, 0,079; $p = 0,004$] en verbeterde ook de dalwaarde van de inademingscapaciteit (met 0,078 l; 95% BI = 0,01, 0,145; $p = 0,025$) en verminderde dyspnoe tijdens inspanning (Borg-schaal) (met 0,63 Borg-eenheden; 95% BI = 1,11, 0,14; $p = 0,012$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Bretaris Genuair in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Acclidiniumbromide wordt snel geabsorbeerd uit de longen; de maximale plasmaconcentraties worden bij gezonde proefpersonen bereikt binnen 5 minuten na de inhalatie en doorgaans binnen de eerste 15 minuten bij COPD-patiënten. De fractie van de geïnhaleerde dosis die de systemische circulatie bereikt als ongewijzigd acclidinium is zeer laag en minder dan 5%.

Steady-state-piekplasmaconcentraties die werden bereikt door COPD-patiënten na inhalatie van droog poeder van 400 µg acclidiniumbromide waren ongeveer 224 pg/ml. *Steady-state*-plasmaconcentraties werden bereikt binnen zeven dagen van tweemaal daagse toediening.

Distributie

De volledige longdepositie van geïnhaleerd acclidiniumbromide via de Genuair-inhalator was ongeveer 30% van de afgemeten dosis.

De *in-vitro*-plasma-eiwitbinding van acclidiniumbromide stemde hoogstwaarschijnlijk overeen met de eiwitbinding van de metabolieten wegens de snelle hydrolyse van acclidiniumbromide in plasma; de plasma-eiwitbinding was 87% voor de carboxylzuurmetabooliet en 15% voor de alcoholmetabooliet. Het belangrijkste plasma-eiwit dat acclidiniumbromide bindt is albumine.

Biotransformatie

Acclidiniumbromide wordt snel en uitgebreid gehydrolyseerd tot zijn farmacologisch inactieve alcohol- en carboxylzuurderivaten. De hydrolyse gebeurt zowel chemisch (niet-enzymatisch) als enzymatisch door esterasen, waarbij butyrylcholine-esterase de belangrijkste bij de hydrolyse betrokken humane esterase is. De plasmaconcentraties van de zuurmetabooliet zijn ongeveer 100 maal hoger dan de plasmaconcentraties van de alcoholmetabooliet en de ongewijzigde actieve stof na inhalatie.

De lage absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaled acclidiniumbromide (< 5%) komt doordat acclidiniumbromide uitgebreide systemische en pre-systemische hydrolyse ondergaat.

Biotransformatie via CYP450-enzymen speelt een kleine rol in de totale metabole klaring van acclidiniumbromide.

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat acclidiniumbromide in de therapeutische dosis of de metabolieten ervan, de cytochroom P450-enzymen (CYP450) niet remmen of induceren en de esterasen (carboxylesterase, acetylcholine-esterase en butyrylcholine-esterase) niet remmen. *In-vitro*-onderzoeken hebben uitgewezen dat acclidiniumbromide of de metabolieten van acclidiniumbromide geen substraten voor of remmers van P-glycoproteïne zijn.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd en effectieve halfwaardetijd van acclidiniumbromide zijn respectievelijk ongeveer 14 uur en 10 uur, na inhalatie van tweemaal daags 400 µg doses bij COPD-patiënten.

Na de intraveneuze toediening van 400 µg radioactief gelabeld acclidiniumbromide aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 1% van de dosis uitgescheiden in de urine als ongewijzigd acclidiniumbromide. Tot 65% van de dosis werd uitgescheiden als metabolieten in de urine en tot 33% als metabolieten in de feces.

Na de inhalatie van 200 µg en 400 µg acclidiniumbromide door gezonde proefpersonen of COPD-patiënten was de uitscheiding van ongewijzigd acclidinium in de urine zeer laag, namelijk ongeveer 0,1% van de toegediende dosis. Dit wijst erop dat de renale klaring een kleine rol speelt in de totale klaring van acclidinium uit het plasma.

Lineariteit/non-lineariteit

Acclidiniumbromide vertoonde kinetische lineariteit en een tijdsafhankelijk farmacokinetisch gedrag in het therapeutische bereik.

Speciale populaties

Ouderen

De farmacokinetische eigenschappen van acclidiniumbromide bij patiënten met matige tot ernstige COPD blijken dezelfde te zijn bij patiënten van 40–59 jaar en bij patiënten ≥70 jaar. Daarom is er geen dosisaanpassing vereist voor oudere COPD-patiënten.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Daar acclidiniumbromide hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door chemische en enzymatische klieving in het plasma, is het zeer onwaarschijnlijk dat een leverfunctiestoornis de systemische blootstelling ervan zou wijzigen. Daarom is geen dosisaanpassing vereist voor COPD-patiënten met een leverfunctiestoornis.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er werden geen significante farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een normale nierfunctie en proefpersonen met een nierfunctiestoornis. Daarom is geen dosisaanpassing en geen bijkomende controle vereist voor COPD-patiënten met een nierfunctiestoornis.

Geslacht

Na herhaalde inhalaties is waargenomen dat de systemische blootstelling van acclidiniumbromide vergelijkbaar blijkt te zijn bij Japanse en Kaukasische patiënten.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Daar acclidiniumbromide lokaal werkt in de longen en snel wordt afgebroken in het plasma, is er geen directe relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken met betrekking tot cardiovasculaire parameters (versnelde hartslag bij honden), reproductieve toxiciteit (foetotoxische effecten) en vruchtbaarheid (lichte daling in het aantal bevruchtingen, aantal corpora lutea, en pre- en postimplantatieverlies) werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, en dus weinig relevant te zijn voor klinische doeleinden.

De lage toxiciteit die werd waargenomen in niet-klinische toxiciteitsonderzoeken valt gedeeltelijk toe te schrijven aan het snelle metabolisme van acclidiniumbromide in plasma en het gebrek aan significante farmacologische activiteit van de belangrijkste metabolieten. De veiligheidsmarges voor menselijke systemische blootstelling met 400 µg tweemaal daags met betrekking tot de niet-waargenomen bijwerkingenniveaus in deze onderzoeken lag tussen 7- tot 73-voudig.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Te gebruiken binnen 90 dagen na opening van het zakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De inhalator moet worden bewaard in het zakje tot de start van de toedieningsperiode.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator is een apparaat met meerdere componenten vervaardigd uit polycarbonaat, acrylonitriël-butadien-styreen, polyoxymethyleen, polyester-butyleen-tereftalaat, polypropyleen, polystyreen en roestvrij staal. Het is wit van kleur met een ingebouwde dosisindicator en een groene doseerknop. Het mondstuk is bedekt met een verwijderbare groene beschermdop. De inhalator wordt geleverd in een zakje van gelamineerd plastic dat in een kartonnen doos zit.

Kartonnen doos met 1 inhalator met 30 doses.

Kartonnen doos met 1 inhalator met 60 doses.

Kartonnen doos met 3 inhalators met elk 60 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruiksaanwijzing

Aan de slag

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u het medicijn gaat gebruiken.

Raak vertrouwd met de onderdelen van de Genuair-inhalator.

Controlevenster

Groen = inhalator klaar voor gebruik

Dosisindicator

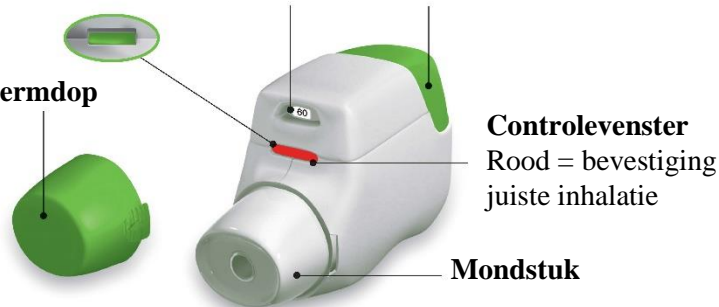
Groene knop

Beschermdop

Controlevenster

Rood = bevestiging juiste inhalatie

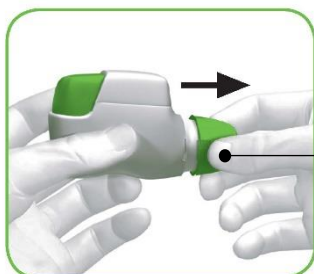
Mondstuk



Afbeelding A

Voor gebruik:

- Vóór het eerste gebruik, scheur het verzegelde zakje open en haal de inhalator eruit. Gooi het zakje weg.
- Druk de groene knop niet in voordat u klaar bent om een dosis in te nemen.
- Verwijder de beschermdop door de pijltjes die aan beide zijden zijn aangebracht lichtjes in te drukken (Afbeelding B).

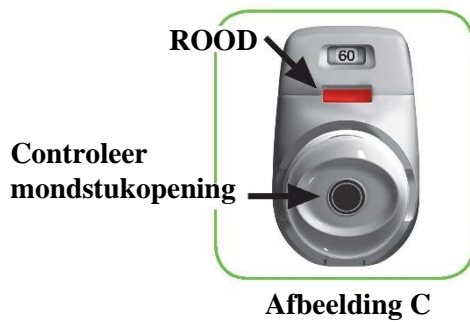


Hier indrukken en trekken.

Afbeelding B

STAP 1: Uw dosis klaarzetten

- 1.1 Kijk in de opening van het mondstuk en zorg ervoor dat niets het mondstuk blokkeert (Afbeelding C).
- 1.2 Kijk naar het controlevenster (hoort rood te zijn, Afbeelding C).



1.3 Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar u toe en de groene knop naar boven (Afbeelding D).



1.4 Druk de groene knop helemaal in om uw dosis te laden (Afbeelding E).

Wanneer u de knop helemaal indrukt, verandert het controlevenster van rood naar groen.

Zorg ervoor dat de groene knop recht naar boven is gericht. **Kantel niet.**

1.5 Laat de groene knop los (Afbeelding F).

Zorg ervoor dat u de knop loslaat zodat de inhalator correct kan werken.



Stop en controleer:

1.6 Controleer of het controlevenster nu groen is (Afbeelding G).

Uw medicijn is nu klaar om geïnhaleerd te worden.

Ga naar ‘STAP 2: Inhaleer uw medicijn’.



Afbeelding G

Wat moet u doen als het controlevenster nog steeds rood is nadat u de knop heeft ingedrukt (Afbeelding H).



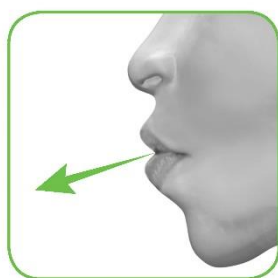
Afbeelding H

Er staat geen dosis klaar. **Ga terug naar 'STAP 1 Uw dosis klaarzetten' en herhaal stappen 1.1 tot en met 1.6.**

STAP 2: Inhaleer uw medicijn

Lees stap 2.1 tot en met 2.7 volledig door vóór gebruik. Kantel de inhalator niet.

2.1 Houd de inhalator weg van uw mond en **adem helemaal uit**. Adem nooit uit in de inhalator (Afbeelding I).



Afbeelding I

2.2 Houd uw hoofd rechtop, plaats het mondstuk tussen uw lippen en sluit uw lippen er strak omheen (Afbeelding J).

Houd de groene knop niet ingedrukt terwijl u inhaleert.



Afbeelding J

2.3 Adem **krachtig en diep** in door uw mond. Blijf inademen zo lang als dat mogelijk is.

Een 'klik' zal u laten weten dat u correct inhaleert. Blijf zo lang mogelijk inademen nadat u de 'klik' heeft gehoord. Sommige patiënten kunnen de 'klik' niet horen. Gebruik het controlevenster om er zeker van te zijn dat u correct heeft geïnhaleerd.

2.4 Haal de inhalator uit uw mond.

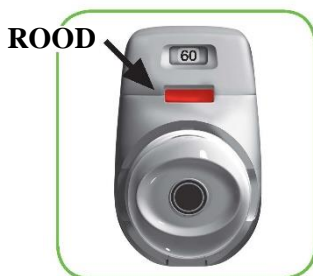
2.5 Houd uw adem in zolang als dat mogelijk is.

2.6 Adem langzaam uit, weg van de inhalator.

Sommige patiënten kunnen een korrelig gevoel in hun mond ervaren of een licht zoete of bittere smaak. Neem geen extra dosis in als u niks proeft of voelt na het inhaleren.

Stop en controleer:

2.7 Controleer of het controlevenster nu rood is (Afbeelding K). Dit betekent dat u uw medicijn correct heeft geïnhaleerd.



Afbeelding K

Wat te doen als het controlevenster na inhalatie nog steeds groen is (Afbeelding L).



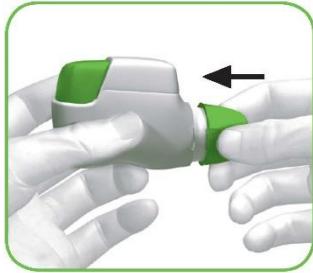
Afbeelding L

Dit betekent dat u uw medicijn niet correct heeft geïnhaleerd. **Ga terug naar 'STAP 2: Inhaleer uw medicijn' en herhaal stappen 2.1 tot en met 2.7.**

Als het venster nog steeds niet van kleur verandert naar rood, bent u misschien vergeten de groene knop los te laten vóór inhalatie of misschien heeft u niet correct geïnhaleerd. In dat geval moet u het opnieuw proberen. Zorg dat u de groene knop heeft losgelaten en dat u volledig heeft uitgeademd. Adem vervolgens krachtig en diep in door het mondstuk.

Neem contact op met uw arts als u na verschillende pogingen nog niet correct heeft geïnhaleerd.

Plaats de beschermdop terug op het mondstuk na elk gebruik (Afbeelding M), om vervuiling van de inhalator met stof en andere materialen te voorkomen. U dient uw inhalator weg te gooien als u de dop verliest.



Afbeelding M

Aanvullende informatie

Wat moet u doen als u per ongeluk een dosis heeft voorbereid?

Bewaar uw inhalator met de beschermdop erop totdat het tijd is om uw medicijn te inhaleren, verwijder dan de dop en start bij stap 1.6.

Hoe werkt de dosisindicator?

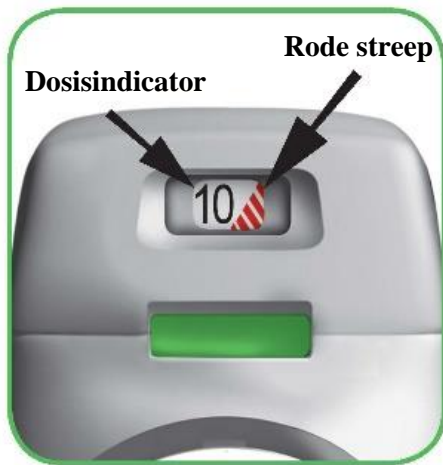
- De dosisindicator geeft het totale aantal resterende doses in de inhalator weer (Afbeelding N).
- Bij het eerste gebruik bevat elke inhalator ten minste 60 doses, of ten minste 30 doses, afhankelijk van de verpakkingsgrootte.
- Elke keer dat u een dosis laadt door op de groene knop te drukken, zal de dosisindicator een klein stukje verschuiven in de richting van het volgende nummer (50, 40, 30, 20, 10 of 0).

Wanneer moet u een nieuwe inhalator aanschaffen?

U moet een nieuwe inhalator aanschaffen:

- Als uw inhalator beschadigd lijkt of als u de beschermdop verliest, of
- Wanneer er een **rode streep** verschijnt op de dosisindicator. Dit betekent dat u bijna de laatste dosis bereikt hebt (Afbeelding N), of
- Als uw inhalator leeg is (Afbeelding O).

**Dosisindicator verschuift
langzaam van 60 naar 0:
60, 50, 40, 30, 20, 10, 0**



Afbeelding N

Hoe weet u dat uw inhalator leeg is?

Wanneer de groene knop niet helemaal terug naar boven komt en in het midden blijft steken, heeft u de laatste dosis bereikt (Afbeelding O). Zelfs als de groene knop geblokkeerd is, kunt u uw laatste dosis nog inhaleren. Daarna kan de inhalator niet meer worden gebruikt en moet u een nieuwe inhalator gaan gebruiken.



Afbeelding O

Hoe moet u de inhalator schoonmaken?

Gebruik **NOOIT** water om de inhalator schoon te maken, want dit kan uw geneesmiddel beschadigen.

Als u uw inhalator wilt schoonmaken, veeg dan de buitenkant van het mondstuk af met een droge tissue of een droog papieren doekje.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/781/001

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2012

Datum van laatste verlenging: 20 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de vergunning

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Omschrijving	Vervaldatum/deadline
Indiening van de resultaten van de overeengekomen studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (post-authorisation safety study, PASS) voor aclidiniumbromide ter evaluatie van het totaal aantal gevallen van overlijden en de voorgestelde uitkomstmaten voor cardiovasculaire veiligheid (met een toegevoegde uitkomstmaat voor cardiale aritmieën) bij patiënten met COPD die aclidinium gebruiken, volgens het met het PRAC overeengekomen protocol.	2023

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bretaris Genuair 322 microgram inhalatiepoeder
aclidinium (aclidiniumbromide)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere afgeleverde dosis bevat 375 microgram aclidiniumbromide, het equivalent van 322 microgram aclidinium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 inhalator met 30 doses
1 inhalator met 60 doses
3 inhalators met elk 60 doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Te gebruiken binnen 90 dagen na opening van het zakje.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar de Genuair-inhalator in het zakje tot de start van de toedieningsperiode.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Covis (Covis logo)

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/781/001 30 doses
EU/1/12/781/002 60 doses
EU/1/12/781/003 3 inhalators met elk 60 doses

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bretaris genuair

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Inhalator-etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bretaris Genuair 322 mcg inhalatiepoeder
aclidinium (aclidiniumbromide)
Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Te gebruiken binnen 90 dagen na opening van het zakje.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 doses
60 doses

6. OVERIGE

Covis (Covis logo)

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bretaris Genuair 322 microgram inhalatiepoeder aclidinium (aclidiniumbromide)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bretaris Genuair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Gebruiksaanwijzing

1. Wat is Bretaris Genuair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Bretaris Genuair?

Het werkzame bestanddeel van Bretaris Genuair is aclidiniumbromide; het behoort tot een geneesmiddelengroep met de naam bronchodilatantia (luchtwegverwijders). Bronchodilatantia laten de luchtwegen ontspannen en helpen om de bronchioli (kleinste vertakking van de luchtpijp) open te houden. Bretaris Genuair is een inhalator met droog poeder die gebruik maakt van uw ademhaling om het geneesmiddel rechtstreeks in uw longen af te geven. Dit zorgt ervoor dat patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD) makkelijker kunnen ademen.

Waarvoor wordt Bretaris Genuair gebruikt?

Bretaris Genuair is geïndiceerd voor het helpen openen van de luchtwegen en voor het verlichten van de symptomen van COPD. COPD is een ernstige, langdurige longziekte die gekenmerkt wordt door ademhalingsmoeilijkheden. Regelmatig gebruik van Bretaris Genuair kan u helpen wanneer u last heeft van aanhoudende kortademigheid door uw ziekte om de effecten van de ziekte op uw dagelijkse leven tot een minimum te beperken en het aantal opflakkingen (verergering van uw COPD-klachten gedurende een aantal dagen) kunt verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u kort geleden hartproblemen heeft gehad;

- als u halo's ziet (gekleurde ringen) rond lichten of gekleurde beelden (glaucoom);
- als u een prostaatvergroting, problemen bij het plassen of een blokkering in uw blaas heeft.

Bretaris Genuair is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling en het moet niet worden gebruikt bij een plotse aanval van ademnood of piepende ademhaling. Als uw symptomen van COPD (ademnood, piepende ademhaling, hoesten) niet verbeteren of slechter worden, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts en advies vragen.

Een droge mond, wat werd waargenomen bij geneesmiddelen zoals Bretaris Genuair, kan na langdurig gebruik van uw geneesmiddel op lange termijn gepaard gaan met tandbederf. Daarom mag u niet vergeten extra aandacht te besteden aan de mondhygiëne.

Stop het gebruik van Bretaris Genuair onmiddellijk en roep medische hulp in:

- als u een benauwd gevoel op de borst krijgt, bij hoesten, piepende ademhaling of ademnood onmiddellijk na gebruik van het geneesmiddel. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die bronchospasme heet.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bretaris Genuair is niet bestemd voor gebruik door kinderen of jongeren jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bretaris Genuair nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Breng uw arts op de hoogte als u gelijksoortige geneesmiddelen gebruikt of heeft gebruikt voor ademhalingsproblemen, zoals geneesmiddelen met tiotropium, ipratropium. Vraag het aan uw arts of apotheker als u twijfelt. Het gebruik van Bretaris Genuair met deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt. U mag Bretaris Genuair niet gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft, tenzij uw arts u heeft gezegd het te gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bretaris Genuair zou een geringe invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan hoofdpijn, duizeligheid of wazig zien veroorzaken. Als u een van deze bijwerkingen ondervindt, mag u niet met de auto rijden of geen machines bedienen tot de hoofdpijn verdwenen is, het gevoel van duizeligheid voorbij is en uw gezichtsvermogen weer normaal is.

Bretaris Genuair bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één inhalatie tweemaal daags 's ochtends en 's avonds.

De werking van Bretaris Genuair houdt 12 uur lang aan; daarom moet u proberen uw Bretaris Genuair-inhalator elke ochtend en avond op hetzelfde tijdstip te gebruiken. Zo zit er altijd voldoende geneesmiddel in uw lichaam om u dag en nacht te helpen beter te ademen. Dit vaste ritme helpt u ook eraan te denken het middel te gebruiken.

De aanbevolen dosis kan worden gebruikt bij oudere patiënten en bij patiënten met nier- of leverproblemen. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig.

COPD is een langdurige ziekte; daarom wordt aanbevolen Bretaris Genuair elke dag te gebruiken, tweemaal daags, en niet alleen wanneer u ademhalingsproblemen of andere symptomen van COPD ondervindt.

Toedieningsweg

Dit geneesmiddel is voor inhalatie.

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing voor instructies voor gebruik van de Genuair-inhalator. Als u twijfelt over het gebruik van Bretaris Genuair, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U kunt Bretaris Genuair gebruiken voor of na het eten of drinken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u meer Bretaris Genuair heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis Bretaris Genuair vergeten bent, inhaleer de dosis dan zodra u zich dat herinnert. Indien het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, dient u de gemiste dosis over te slaan.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Dit geneesmiddel is bestemd voor langdurig gebruik. Als u met de behandeling wilt stoppen, moet u eerst contact opnemen met uw arts, want uw symptomen kunnen verslechteren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In zeldzame gevallen kunnen allergische reacties optreden (kan optreden bij maximaal 1 op de 1000 personen). Stop het gebruik van het geneesmiddel en neem onmiddellijk contact op met uw arts als uw gezicht, keel, lippen of tong opzwellen (met of zonder ademhalings- of slikproblemen), bij duizeligheid of flauwvallen, bij een snellere hartslag of als u hevig jeukende bultjes (netelroos) op uw huid krijgt, omdat dit symptomen kunnen zijn van een allergische reactie.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden wanneer u Bretaris Genuair gebruikt:

Vaak: kan optreden bij 1 op de 10 personen

- Hoofdpijn
- Ontsteking van de neusbijholten (sinusitis)
- Verkoudheid (nasofaryngitis)
- Hoesten
- Diarree
- Misselijkheid

Soms: kan optreden bij 1 op de 100 personen

- Duizeligheid
- Droge mond
- Mondontsteking (stomatitis)

- Heesheid (dysfonie)
- Snellere hartslag (tachycardie)
- Gevoel van hartkloppingen (palpitaties)
- Moeilijk kunnen plassen (urineretentie)
- Wazig zien
- Huiduitslag
- Jeuken van de huid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de inhalator en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar de inhalator in het zakje tot de start van de toedieningsperiode.

Te gebruiken binnen 90 dagen na opening van het zakje.

Gebruik Bretaris Genuair niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat ermee geknoeid is.

Na inname van de laatste dosis moet de inhalator worden weggegooid. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is acclidiniumbromide. Iedere afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 375 microgram acclidiniumbromide, gelijkwaardig aan 322 microgram acclidinium.
- De andere stof in dit middel is lactose (raadpleeg rubriek 2 “Bretaris Genuair bevat lactose”).

Hoe ziet Bretaris Genuair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bretaris Genuair is een wit of nagenoeg wit poeder.

De Genuair-inhalator is wit van kleur met een ingebouwde dosisindicator en een groene doseerknop. Het mondstuk is bedekt met een verwijderbare groene beschermkap. Het wordt in een zakje van plastic geleverd.

Geleverde verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 inhalator met 30 doses.

Kartonnen doos met 1 inhalator met 60 doses.

Kartonnen doos met 3 inhalators met elk 60 doses.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Deutschland

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

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

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

Eesti

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

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.:0800919353

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Slovenija

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

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing

Dit deel bevat informatie over hoe u uw Genuair-inhalator moet gebruiken. Het is belangrijk dat u deze informatie doorneemt aangezien de Genuair-inhalator anders kan werken dan de inhalatoren die u eerder heeft gebruikt. Als u vragen heeft over hoe u uw inhalator moet gebruiken, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor uitleg.

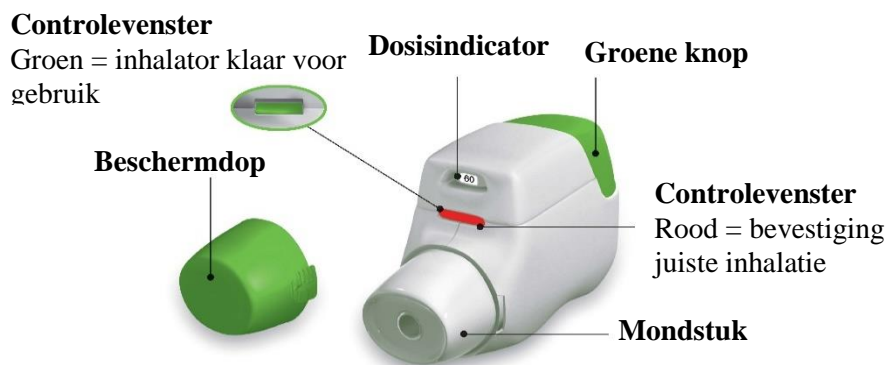
Deze gebruiksaanwijzing is verdeeld in de volgende rubrieken:

- Aan de slag
- Stap 1: Uw dosis voorbereiden
- Stap 2: Uw medicijn inhaleren
- Aanvullende informatie

Aan de slag

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u het medicijn gaat gebruiken.

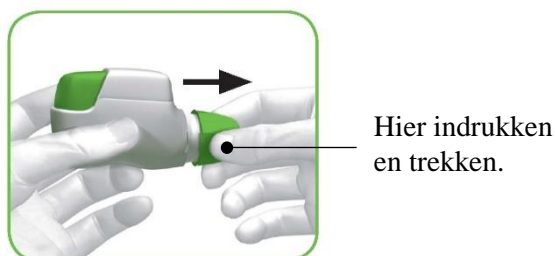
Raak vertrouwd met de onderdelen van de Genuair-inhalator.



Afbeelding A

Voor gebruik:

- Vóór het eerste gebruik, scheur het verzegelde zakje open en haal de inhalator eruit. Gooi het zakje weg.
- Druk de groene knop niet in voordat u klaar bent om een dosis in te nemen.
- Verwijder de beschermdop door de pijltjes die aan beide zijden zijn aangebracht lichtjes in te drukken (Afbeelding B).

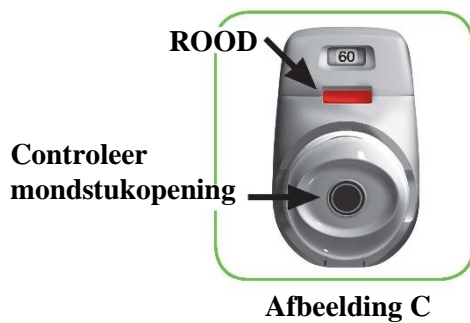


Afbeelding B

STAP 1: Uw dosis klaarzetten

- 1.1 Kijk in de opening van het mondstuk en zorg ervoor dat niets het mondstuk blokkeert (Afbeelding C).

1.2 Kijk naar het controlevenster (hoort rood te zijn, Afbeelding C).



1.3 Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar u toe en de groene knop naar boven (Afbeelding D).



1.4 Druk de groene knop helemaal in om uw dosis te laden (Afbeelding E).

Wanneer u de knop helemaal indrukt, verandert het controlevenster van rood naar groen.

Zorg ervoor dat de groene knop recht naar boven is gericht. **Kantel niet.**

1.5 Laat de groene knop los (Afbeelding F).

Zorg ervoor dat u de knop loslaat zodat de inhalator correct kan werken.



Stop en controleer:

1.6 Controleer of het controlevenster nu groen is (Afbeelding G).

Uw medicijn is nu klaar om geïnhaleerd te worden.

Ga naar 'STAP 2: Inhaleer uw medicijn'.



Afbeelding G

Wat moet u doen als het controlevenster nog steeds rood is nadat u de knop heeft ingedrukt (Afbeelding H).



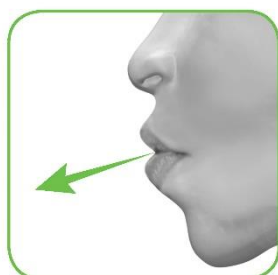
Afbeelding H

Er staat geen dosis klaar. **Ga terug naar 'STAP 1 Uw dosis klaarzetten' en herhaal stappen 1.1 tot en met 1.6.**

STAP 2: Inhaleer uw medicijn

Lees stap 2.1 tot en met 2.7 volledig door vóór gebruik. Kantel de inhalator niet.

2.1 Houd de inhalator weg van uw mond en **adem helemaal uit**. Adem nooit uit in de inhalator (Afbeelding I).



Afbeelding I

2.2 Houd uw hoofd rechtop, plaats het mondstuk tussen uw lippen en sluit uw lippen er strak omheen (Afbeelding J).

Houd de groene knop niet ingedrukt terwijl u inhaleert.



Afbeelding J

2.3 Adem **krachtig en diep** in door uw mond. Blijf inademen zo lang als dat mogelijk is.

Een 'klik' zal u laten weten dat u correct inhaleert. Blijf zo lang mogelijk inademen nadat u de 'klik' heeft gehoord. Sommige patiënten kunnen de 'klik' niet horen. Gebruik het controlevenster om er zeker van te zijn dat u correct heeft geïnhaleerd.

2.4 Haal de inhalator uit uw mond.

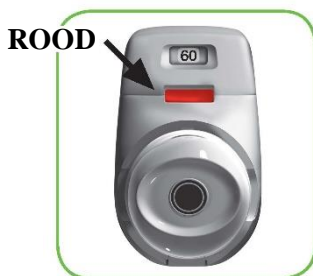
2.5 Houd uw adem in zolang als dat mogelijk is.

2.6 Adem langzaam uit, weg van de inhalator.

Sommige patiënten kunnen een korrelig gevoel in hun mond ervaren of een licht zoete of bittere smaak. Neem geen extra dosis in als u niks proeft of voelt na het inhaleren.

Stop en controleer:

2.7 Controleer of het controlevenster nu rood is (Afbeelding K). Dit betekent dat u uw medicijn correct heeft geïnhaleerd.



Afbeelding K

Wat te doen als het controlevenster na inhalatie nog steeds groen is (Afbeelding L).



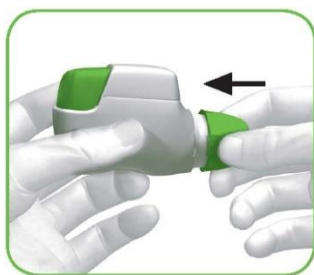
Afbeelding L

Dit betekent dat u uw medicijn niet correct heeft geïnhaleerd. **Ga terug naar 'STAP 2: Inhaleer uw medicijn' en herhaal stappen 2.1 tot en met 2.7.**

Als het venster nog steeds niet van kleur verandert naar rood, bent u misschien vergeten de groene knop los te laten vóór inhalatie of misschien heeft u niet correct geïnhaleerd. In dat geval moet u het opnieuw proberen. Zorg dat u de groene knop heeft losgelaten en dat u volledig heeft uitgeademd. Adem vervolgens krachtig en diep in door het mondstuk.

Neem contact op met uw arts als u na verschillende pogingen nog niet correct heeft geïnhaleerd.

Plaats de beschermdop terug op het mondstuk na elk gebruik (Afbeelding M), om vervuiling van de inhalator met stof en andere materialen te voorkomen. U dient uw inhalator weg te gooien als u de dop verliest.



Afbeelding M

Aanvullende informatie

Wat moet u doen als u per ongeluk een dosis heeft voorbereid?

Bewaar uw inhalator met de beschermdop erop totdat het tijd is om uw medicijn te inhaleren, verwijder dan de dop en start bij stap 1.6.

Hoe werkt de dosisindicator?

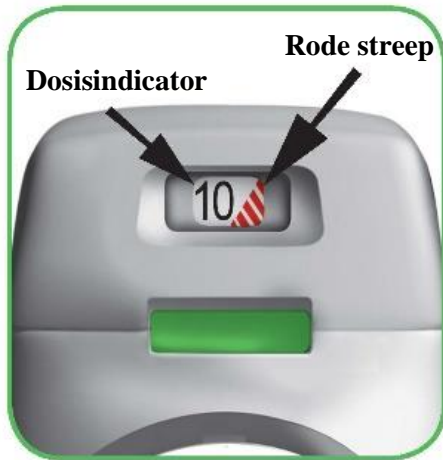
- De dosisindicator geeft het totale aantal resterende doses in de inhalator weer (Afbeelding N).
- Bij het eerste gebruik bevat elke inhalator ten minste 60 doses, of ten minste 30 doses, afhankelijk van de verpakkingsgrootte.
- Elke keer dat u een dosis laadt door op de groene knop te drukken, zal de dosisindicator een klein stukje verschuiven in de richting van het volgende nummer (50, 40, 30, 20, 10 of 0).

Wanneer moet u een nieuwe inhalator aanschaffen?

U moet een nieuwe inhalator aanschaffen:

- Als uw inhalator beschadigd lijkt of als u de beschermdop verliest, of
- Wanneer er een **rode streep** verschijnt op de dosisindicator. Dit betekent dat u bijna de laatste dosis bereikt hebt (Afbeelding N), of
- Als uw inhalator leeg is (Afbeelding O).

**Dosisindicator verschuift
langzaam van 60 naar 0:
60, 50, 40, 30, 20, 10, 0**



Afbeelding N

Hoe weet u dat uw inhalator leeg is?

Wanneer de groene knop niet helemaal terug naar boven komt en in het midden blijft steken, heeft u de laatste dosis bereikt (Afbeelding O). Zelfs als de groene knop geblokkeerd is, kunt u uw laatste dosis nog inhaleren. Daarna kan de inhalator niet meer worden gebruikt en moet u een nieuwe inhalator gaan gebruiken.



Afbeelding O

Hoe moet u de inhalator schoonmaken?

Gebruik **NOOIT** water om de inhalator schoon te maken, want dit kan uw geneesmiddel beschadigen.

Als u uw inhalator wilt schoonmaken, veeg dan de buitenkant van het mondstuk af met een droge tissue of een droog papieren doekje.