

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Bretaris® Genuair®, 322 mikrograma, prašak za inhalaciju

INN: aklidinijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 375 mikrograma aklidinijum-bromida, što odgovara 322 mikrograma aklidinijuma. To odgovara izmerenoj dozi od 400 mikrograma aklidinijum-bromida, odnosno 343 mikrograma aklidinijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna oslobođena doza sadrži 12,60 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju.

Prašak bele ili skoro bele boje u belom inhalatoru sa ugrađenim pokazivačem doze i zelenim tasterom za doziranje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Bretaris Genuair je indikovao kao terapija održavanja bronhodilatatorima radi olakšavanja simptoma hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna inhalacija od 322 mikrograma aklidinijuma dva puta dnevno.

Ako se jedna doza propusti, sledeću dozu treba uzeti što pre. Međutim, ako se bliži vreme za uzimanje sledeće doze, propuštenu dozu treba preskočiti.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena leka Bretaris Genuair nije relevantna kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina u indikaciji HOBP.

Način primene

Za inhalacionu upotrebu.

Pacijente treba obučiti kako pravilno da primene lek, jer Genuair inhalator možda radi drugačije od inhalatora koje su pacijenti ranije koristili. Važno je pacijentima napomenuti da pažljivo pročitaju uputstvo za upotrebu navedeno u Uputstvu za lek, koje se nalazi u pakovanju svakog inhalatora.

Za Uputstvo za upotrebu, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aklidinijum-bromid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Paradoksalni bronhospazam:

Primena leka Bretaris Genuair može dovesti do paradoksalnog bronhospazma. Ako dođe do toga, terapiju lekom Bretaris Genuair treba prekinuti i razmotriti upotrebu drugih lekova.

Pogoršanje bolesti:

Aklidinijum-bromid se primenjuje kao bronhodilatator u terapiji održavanja i ne treba da se koristi za olakšavanje akutnih epizoda bronhospazma, odnosno kao urgentna terapija (engl. *rescue medication*). Ako za vreme lečenja aklidinijum-bromidom dođe do promene intenziteta HOBP i pacijentu treba dodatni lek za brzo ublažavanje simptoma, potrebno je ponovo proceniti stanje pacijenta i način njegovog lečenja.

Kardiovaskularna dejstva:

Potrebno je lek Bretaris Genuair koristiti oprezno kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda u prethodnih 6 meseci, kod onih sa nestabilnom anginom, novo dijagnostikovanom aritmijom u prethodna 3 meseca ili hospitalizacijom u prethodnih 12 meseci zbog srčane insuficijencije klase III i IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*, NYHA) klasifikaciji. Iskustvo u primeni kod pacijenata sa pratećim kardiovaskularnim bolestima u kliničkim ispitivanjima je ograničeno (videti odeljak 5.1). Antiholinergički mehanizam delovanja bi mogao uticati na ta stanja.

Antiholinergičko dejstvo:

Suvoća usta, zabeležena uz antiholinergičku terapiju, dugoročno mogu biti povezana sa zubnim karijesom. U skladu sa svojim antiholinergičkim dejstvom, aklidinijum-bromid treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa simptomatskom hiperplazijom prostate, opstrukcijom vrata mokraćne bešike ili sa glaukomom uskog ugla (iako je mala verovatnoća direktnog kontakta leka sa očima).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena aklidinijum-bromida sa drugim antiholinergičnim lekovima nije ispitana i ne preporučuje se.

Iako nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija lekova *in vivo*, aklidinijum-bromid za inhalaciju se koristio istovremeno sa drugim lekovima za HOBP uključujući simpatomimetičke bronhodilatatore, metilksantine, kao i oralne i inhalacione steroide bez kliničkih dokaza o interakciji lekova.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da se ne očekuju interakcije prilikom upotrebe terapijske doze aklidinijum-bromida ili metabolita aklidinijum-bromida sa aktivnim supstancama koje su supstrati P-glikoproteina (P-gp) ili aktivnim supstancama koje se metabolišu preko enzima citohroma P450 (CYP450) i esteraze (videti odeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o upotrebi aklidinijum-bromida kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala fetotoksičnost samo pri mnogo višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinijum-bromidu kod ljudi (videti odeljak 5.3). Aklidinijum-bromid treba koristiti tokom trudnoće samo ako je očekivana korist veća od potencijalnog rizika.

Dojenje

Nije poznato da li se aklidinijum-bromid/metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se male količine aklidinijum-bromida i/ili njegovih metabolita izlučuju u mleko. Rizik za novorođenčad/odojčad ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li treba prekinuti dojenje ili prekinuti/uzdržati se od terapije lekom Bretaris Genuair uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za majku.

Plodnost

Ispitivanja na pacovima su pokazala blago smanjenu plodnost pri mnogo višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinijum-bromidu kod ljudi (videti odeljak 5.3). Smatra se malo verovatnim da će aklidinijum-bromid primenjen u preporučenoj dozi uticati na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Aklidinijum-bromid može da ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pojava glavobolje, vrtoglavice ili zamućenog vida nakon primene aklidinijum-bromida (videti odeljak 4.8) može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek Bretaris Genuair su glavobolja (6,6%) i nazofaringitis (5,5%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost dole navedenih neželjenih dejstava je zasnovana na stopama incidence (tj. događajima koji se pripisuju leku Bretaris Genuair) zabeleženim sa lekom Bretaris Genuair jačine 322 mikrograma (636 pacijenata) u objedinjenoj analizi jednog 6-mesečnog i dva 3-mesečna randomizovana, placebo kontrolisana klinička ispitivanja.

U placebom kontrolisanom ispitivanju sprovedenom sa 1791 pacijentom sa umerenim do vrlo teškim HOBP-om lečenih lekom Bretaris Genuair tokom perioda do 36 meseci, nisu utvrđene nikakve druge neželjene reakcije.

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija se definiše prema kategorijama učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Preporučeni termin	Učestalost
Infekcije i infestacije	Sinuzitis	Često
	Nazofaringitis	Često
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Retko
	Angioedem	Nepoznato
	Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
	Vrtoglavica	Povremeno
Poremećaji oka	Zamućen vid	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Povremeno
	Palpitacije	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
	Disfonija	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Često
	Mučnina	Često
	Suvoća usta	Povremeno
	Stomatitis	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Povremeno
	Svrab	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retencija urina	Povremeno

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 faks: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Visoke doze aklidinijum-bromida mogu dovesti do antiholinergičnih znakova i simptoma. Međutim, nisu zabeležene sistemske antiholinergične neželjene reakcije kada je pojedinačna inhalirana doza do 6000 mikrograma aklidinijum-bromida primenjena kod zdravih ispitanika. Osim toga, nisu zabeležene klinički značajne neželjene reakcije nakon 7 dana primene aklidinijum-bromida u dozi do 800 mikrograma dva puta dnevno kod zdravih ispitanika.

Akutno trovanje aklidinijum-bromidom usled nenamernog unošenja leka je malo verovatno zbog njegove slabe oralne bioraspoloživosti i mehanizma doziranja udisanjem putem Genuair inhalatora.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva, antiholinergici

ATC šifra: R03BB05

Mehanizam dejstva

Aklidinijum-bromid je kompetitivni, selektivni antagonist muskarinskih receptora (poznat i pod nazivom antiholinergik), sa dužim vremenom vezivanja na M_3 receptorima nego na M_2 receptorima. M_3 receptori posreduju u kontrakciji glatkih mišića disajnih puteva. Inhalirani aklidinijum-bromid deluje lokalno u plućima kao antagonist M_3 receptora glatkih mišića disajnih puteva i izaziva bronhodilataciju. Pretklinička ispitivanja *in vitro* i *in vivo* su pokazala da aklidinijum može izazvati brzu, dozno-zavisnu i dugotrajnu inhibiciju bronhokonstrikcije izazvane acetilholinom. Aklidinijum bromid se brzo razgrađuje u plazmi, pa je samim tim stepen sistemskih antiholinergičnih neželjenih dejstava nizak.

Farmakodinamska dejstva

Klinička ispitivanja efikasnosti su pokazala da lek Bretaris Genuair dovodi do klinički značajnog poboljšanja plućne funkcije (mereno forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi [FEV₁]) tokom 12 sati nakon primene ujutru i uveče, koje je bilo vidljivo u roku od 30 minuta nakon prve doze (povećanje od početne vrednosti za 124-133 mL). Maksimalna bronhodilatacija je postignuta u roku od 1-3 sata nakon doziranja, uz srednju vrednost najviših poboljšanja vrednosti FEV₁ u odnosu na početnu vrednost od 227-268 ml u stanju ravnoteže.

Elektrofiziologija srca

Nisu zabeležena dejstva na QT interval (korigovan upotrebom *Fridericia* ili *Bazett* metode ili individualno) kod primene aklidinijum-bromida (200 mikrograma ili 800 mikrograma) jednom dnevno tokom 3 dana kod zdravih ispitanika tokom celog QT ispitivanja.

Osim toga, nisu zabeleženi klinički značajna dejstva leka Bretaris Genuair na srčani ritam 24-satnim holter monitoringom nakon 3 meseca lečenja 336 pacijenata (od kojih je 164 dobijalo 322 mikrograma leka Bretaris Genuair dva puta dnevno).

Klinička efikasnost i bezbednost

U fazi III kliničkog razvoja leka Bretaris Genuair bilo je uključeno 269 pacijenata lečenih lekom Bretaris Genuair jačine 322 mikrograma dva puta dnevno u jednom 6-mesečnom, randomizovanom, placebom kontrolisanom ispitivanju i 190 pacijenata lečenih lekom Bretaris Genuair jačine 322 mikrograma dva puta dnevno u jednom 3-mesečnom, randomizovanom, placebom kontrolisanom ispitivanju. Efikasnost je procenjena merenjem funkcije pluća i praćenjem simptoma kao što su nedostatak vazduha, zdravstveno stanje specifično za bolest, upotreba urgentne terapije za brzo ublažavanje simptoma i pojava pogoršanja. U dugoročnim studijama bezbednosti, lek Bretaris Genuair se pokazao efikasnim u bronhodilataciji kada se primenjuje u periodu dužem od godinu dana.

Bronhodilatacija

U 6-mesečnom ispitivanju, pacijenti koji su primali lek Bretaris Genuair od 322 mikrograma dva puta dnevno imali su klinički značajno poboljšanje funkcije pluća (mereno vrednošću FEV₁). Maksimalna bronhodilatatorna dejstva bila su vidljiva od prvog dana i održala su se tokom 6-mesečnog lečenja. Nakon 6 meseci lečenja, srednje poboljšanje vrednosti FEV₁ merene pre jutarnje doze (najniža koncentracija leka) u poređenju sa placebom bila je 128 mL (95% CI=85-170; p<0,0001).

Slična zapažanja zabeležena su sa lekom Bretaris Genuair u 3-mesečnom ispitivanju.

Zdravstveno stanje povezano s bolešću i ublažavanje simptoma

Lek Bretaris Genuair je doveo do klinički značajnog poboljšanja simptoma nedostatka vazduha (procenjeno pomoću promene indeksa dispneje [engl. *Transition Dyspnoea Index* -TDI]) i zdravstvenog stanja povezanog

s bolešću (procenjeno pomoću *St. George's* respiratornog upitnika [*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ]). Tabela u nastavku prikazuje olakšanje simptoma koje je postignuto nakon 6 meseci terapije lekom Bretaris Genuair.

Varijabla	Terapija		Poboljšanje u odnosu na placebo	p-vrednost
	Bretaris Genuair	Placebo		
TDI				
Procenat pacijenata koji su postigli MCID ^a	56,9	45,5	1,68-puta ^c povećanje verovatnoće	0,004
Srednja vrednost promene od početne vrednosti	1,9	0,9	1,0 jedinica	<0,001
SGRQ				
Procenat pacijenata koji su postigli MCID ^b	57,3	41,0	1,87-puta ^c povećanje verovatnoće	<0,001
Srednja vrednost promene od početne vrednosti	-7,4	-2,8	- 4,6 jedinica	<0,0001

a Minimalna klinički značajna razlika (engl. *minimum clinically important difference*, MCID) promena od najmanje 1 jedinice u TDI.

b MCID promena od najmanje - 4 jedinice u SGRQ.

c Odnos verovatnoće, povećanje verovatnoće postizanja MCID u poređenju sa placebom.

Pacijentima lečenim lekom Bretaris Genuair trebalo je manje lekova za ublažavanje simptoma nego pacijentima lečenim placebom (smanjenje od 0,95 potisaka dnevno nakon 6 meseci [$p=0,005$]). Lek Bretaris Genuair je doveo i do poboljšanja dnevnih simptoma HOBP (dispneje, kašlja i stvaranja sputuma) i simptoma tokom noći i u ranim jutarnjim časovima.

Objedinjena analiza efikasnosti 6-mesečnih i 3-mesečnih placebom kontrolisanih ispitivanja pokazala je statistički značajno smanjenje učestalosti umerenih i teških egzacerbacija (koje zahtevaju lečenje antibioticima ili kortikosteroidima ili dovode do hospitalizacije) uz 322 mikrograma aklidinijuma dva puta dnevno u poređenju sa placebom (učestalost po pacijentu godišnje: 0,31 prema 0,44; $p=0,0149$).

Ispitivanje dugotrajne bezbednosti i efikasnosti tokom perioda do 3 godine

Uticaj aklidinijum bromida na pojavu ozbiljnih kardiovaskularnih neželjenih događaja (eng. *major adverse cardiovascular events*, MACE) ispitivan je u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju sa paralelnim grupama sprovedenom sa 3630 pacijenata između 40 i 91 godinu starosti sa umerenim do vrlo teškim HOBP-om, koji su lečeni do 36 meseci. Među ispitanicima je njih 58,7% bilo muškog pola, a 90,7% bele rase, dok je srednja vrednost FEV₁ nakon primene bronhodilatatora iznosila 47,9% predviđene vrednosti, a srednja vrednost rezultata upitnika za ocenu HOBP-a (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) 20,7. Svi pacijenti su u anamnezi imali kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu bolest i/ili značajne faktore kardiovaskularnog rizika. 59,8% pacijenata je imalo najmanje jednu egzacerbaciju HOBP-a tokom poslednjih 12 meseci do skrining posete. Približno 48% uključenih pacijenata u anamnezi je imalo najmanje 1 dokumentovan kardiovaskularni događaj; cerebrovaskularnu bolest (13,1%), bolest koronarnih arterija (35,4%), perifernu vaskularnu bolest ili klaudikaciju (13,6%).

Ispitivanje je imalo dizajn vođen događajima, te je prekinuto nakon što je zabeležen dovoljan broj MACE događaja za primarnu analizu bezbednosti. Pacijenti su nakon pojave MACE događaja prekidali terapiju i bili uključeni u period praćenja nakon terapije, koje je bilo deo ispitivanja. Ispitivanje je prema oceni istraživača završilo 70,7% pacijenata. Medijana trajanja terapije iznosila je 1,1 godinu u grupi koja je dobijala lek Bretaris Genuair, a 1 godinu u grupi koja je primala

placebo. Medijana trajanja ispitivanja iznosila je približno 1,4 godine u grupi koja je dobijala lek Bretaris Genuair i 1,3 godinu u grupi koja je primala placebo.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bilo je vreme do prve pojave MACE događaja, koji se definisao kao bilo koji od sledećih potvrđenih događaja: smrt kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda (IM) ili ishemijski moždani udar bez smrtnog ishoda. Procenat pacijenata sa najmanje jednim MACE događajem iznosio je 3,85% u grupi na terapiji aklidinijum bromidom naspram 4,23% u grupi koja je primala placebo. Lek Bretaris Genuair nije povećao rizik od MACE događaja kod pacijenata sa HOBP-om u odnosu na placebo kada se primenjivao kao dodatak postojećoj osnovnoj terapiji (HR (*hazard ratio*) 0,89; 95% CI: 0,64; 1,23). Gornja granica intervala pouzdanosti nije uključivala unapred definisanu marginu rizika od 1,8.

Godišnja stopa umerenih ili teških egzacerbacija HOBP-a po pacijentu tokom prvih godinu dana terapije procenjivana je kao primarni parametar praćenja efikasnosti u studiji. Kod pacijenata na terapiji lekom Bretaris Genuair zabeleženo je statistički značajno smanjenje za 22% u odnosu na placebo (RR (*rate ratio*): 0,78; 95% CI: 0,68 do 0,89; $p < 0,001$). Uz to, lek Bretaris Genuair pokazao je statistički značajno smanjenje stope hospitalizacija zbog egzacerbacija HOBP-a tokom prve godine terapije za 35% u poređenju sa placebom (RR: 0,65; 95% CI: 0,48 do 0,89; $p = 0,006$).

U grupi koja je dobijala lek Bretaris Genuair zabeleženo je statistički značajno duže vreme do prve umerene ili teške egzacerbacije tokom terapije u odnosu na grupu koja je primala placebo. Među pacijentima iz aklidinijum bromid grupe zabeleženo je relativno smanjenje rizika od egzacerbacije za 18% (HR: 0,82; 95% CI [0,73, 0,92], $p < 0,001$).

Tolerancija na fizički napor

U jednom tronedeljnom, ukrštenom, randomizovanom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju, primena leka Bretaris Genuair bila je povezana sa statistički značajnim poboljšanjem u vremenu izdržanog fizičkog napora od 58 sekundi u poređenju sa placebom (95% CI=9-108; $p = 0,021$; vrednost pre početka lečenja: 486 sekundi). Lek Bretaris Genuair je statistički značajno smanjio hiperinflaciju pluća pri mirovanju (funkcionalni rezidualni kapacitet [FRC]=0,197 L [95% CI=0,321, 0,072; $p = 0,002$]; rezidualni volumen [RV]=0,238 L [95% CI=0,396, 0,079; $p = 0,004$]), a takođe je poboljšao i najniži inspiratorni kapacitet (za 0,078 L; 95% CI=0,01, 0,145; $p = 0,025$) i smanjio dispneju tokom vežbanja (Borgova skala) (za 0,63 jedinica na Borgovoj skali; 95% CI=1,11, 0,14; $p = 0,012$).

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Bretaris Genuair u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa HOBP (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji)

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Aklidinijum-bromid se brzo resorbuje iz pluća, postižući maksimalnu koncentraciju u plazmi u roku od 5 minuta od inhalacije kod zdravih ispitanika, a uobičajeno u roku od prvih 15 minuta kod pacijenata sa HOBP. Udeo inhalirane doze koji dospe u sistemsku cirkulaciju kao neizmenjeni aklidinijum je veoma mali - manji od 5%.

Najviše koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže postignute nakon udisanja suvog praška kod pacijenata sa HOBP u dozi od 400 mikrograma aklidinijum-bromida bile su otprilike 224 pikograma/mL. Koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže postignute su u roku od sedam dana od početka doziranja dva puta dnevno.

Distribucija

Ukupno taloženje aklidinijum-bromida u plućima, udahnutog preko Genuair inhalatora, bilo je u proseku oko 30% izmerene doze.

Vezivanje aklidinijum-bromida za proteine plazme određeno *in vitro* najverovatnije odgovara vezivanju metabolita za proteine plazme zbog brze hidrolize aklidinijum-bromida u plazmi; vezivanje za proteine plazme bilo je 87% za metabolite karboksilne kiseline i 15% za alkoholne metabolite. Glavni protein plazme koji vezuje aklidinijum-bromid je albumin.

Biotransformacija

Aklidinijum-bromid se brzo i obimno hidrolizuje na svoje farmakološki neaktivne metabolite, derivate alkohola i karboksilne kiseline. Do hidrolize dolazi i hemijskim (ne-enzimskim) i enzimskim putem s esterazama, pri čemu je butirilholinesteraza glavna humana esteraza uključena u hidrolizu. Koncentracije kiselih metabolita u plazmi su oko 100 puta veće od koncentracije alkoholnih metabolita i neizmenjene aktivne supstance nakon inhalacije.

Nakon taloženja u plućima ili nakon gutanja aklidinijum-bromid prolazi obimnu sistemsku i pred-sistemsku hidrolizu, što za posledicu ima nisku apsolutnu bioraspoloživost udahnutog aklidinijum-bromida (<5%).

Biotransformacija putem enzima CYP450 ima manju ulogu u ukupnom metaboličkom klirensu aklidinijum-bromida.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da aklidinijum-bromid u terapijskoj dozi ili njegovi metaboliti ne inhibiraju niti indukuju enzime citohroma P450 (CYP450) i ne inhibiraju esterazu (karboksilesterazu, acetilholinesterazu i butirilholinesterazu). Ispitivanja *in vitro* su pokazala da aklidinijum-bromid ili njegovi metaboliti nisu supstrati ili inhibitori P-glikoproteina.

Eliminacija

Nakon inhalacije doze od 400 mikrograma dvaput dnevno, kod pacijenata sa HOPB, terminalno poluvreme eliminacije aklidinijum-bromida je približno 14 sati, dok je efektivno poluvreme eliminacije približno 10 sati.

Nakon intravenske primene 400 mikrograma radioobebeženog aklidinijum-bromida kod zdravih ispitanika, oko 1% doze se izlučilo u urinu kao neizmenjeni aklidinijum-bromid. Do 65% doze je bilo eliminisano u obliku metabolita u urinu a do 33% u obliku metabolita u fecesu.

Nakon što su zdravi ispitanici ili pacijenti sa HOBP inhalirali 200 mikrograma i 400 mikrograma aklidinijum-bromida, izlučivanje neizmenjenog aklidinjuma putem urina je bilo veoma nisko tj. oko 0,1% primenjene doze, ukazujući da bubrežni klirens ima malu ulogu u ukupnom klirensu aklidinjuma iz plazme.

Linearnost/nelinearnost

Aklidinijum-bromid je, u terapijskom rasponu doza, pokazao linearnu farmakokinetiku i farmakokinetičke osobine, nezavisne od vremena.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Farmakokinetička svojstva aklidinijum-bromida kod pacijenata sa umerenom do teškom HOBP su slična kod pacijenata starosti 40-59 godina i pacijenata starosti ≥ 70 godina. Iz tog razloga, kod starijih pacijenata sa HOBP nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Kako se aklidinijum-bromid uglavnom metaboliše hemijskim i enzimskim cepanjem u plazmi, vrlo je mala verovatnoća promene sistemske izloženosti aklidinijum-bromidu zbog oštećenja funkcije jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa HOBP i oštećenom funkcijom jetre.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nisu primećene značajne farmakokinetičke razlike između ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega i ispitanika sa oštećenjem bubrega. Stoga, nije potrebno prilagođavanje doze ni dodatno praćenje HOBP pacijenata s oštećenjem bubrega.

Rasa

Zabeleženo je da je sistemska izloženost aklidinijum-bromidu, nakon ponovljenih inhalacija slična kod Japanaca i belaca.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

S obzirom na to da aklidinijum-bromid deluje lokalno u plućima i brzo se razgrađuje u plazmi, nema direktne povezanosti između farmakokinetike i farmakodinamike.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

U pretkliničkim studijama, s obzirom na kardiovaskularne parametre (povećana srčana frekvencija kod pasa), reproduktivnu toksičnost (fetotoksični efekti) i plodnost (neznatno smanjenje stope začeća, broja žutih tela - *corpora lutea* i pre- i postimplantacijskih gubitaka), zapažena su dejstva samo pri izloženosti dozama dovoljno većim od maksimalno preporučene doze za ljude, a koja su od malog značaja za kliničku upotrebu.

Niska toksičnost zabeležena u pretkliničkim studijama toksičnosti delom je posledica brzog metabolizma aklidinijum-bromida u plazmi i nedostatka značajne farmakološke aktivnosti glavnih metabolita. Granice bezbednosti za sistemska izloženost kod ljudi pri dozi od 400 mikrograma dva puta dnevno u odnosu na najviše doze koje ne uzrokuju neželjena dejstva u tim ispitivanjima su imale raspon od 7 do 73 puta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prve primene leka: upotrebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja kesice.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Genuair inhalator čuvati u kesici do početka primene leka.

Za uslove čuvanja nakon prve primene leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je inhalator. To je medicinsko sredstvo koje se sastoji od više delova, izrađeno od polikarbonata, akrilnitril-butadien-stirena, polioksimetilena, poliestar-butilen-tereftalata, polipropilena,

polistirena i nerđajućeg čelika. Bele je boje sa ugrađenim pokazivačem doze i zelenim tasterom za doziranje. Nastavak za usta je prekriven zelenom zaštitnom kapicom koja se može skidati. U inhalatoru se nalazi prašak za inhalaciju, 60 doza.

Intermedijerno pakovanje je PE/PET laminirana kesica, u kojoj se nalazi inhalator.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži kesicu sa 1 inhalatorom (ukupno 60 doza) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za upotrebu

Početak

Pročitajte ovo uputstvo za upotrebu pre nego što počnete sa primenom leka.

Upoznajte se sa delovima Genuair inhalatora.

Kontrolni prozorčić

Zeleno = inhalator je spreman za upotrebu

Pokazivač doze

Zeleni taster

Zaštitna kapica

Kontrolni prozorčić

Crveno = potvrđuje pravilnu inhalaciju

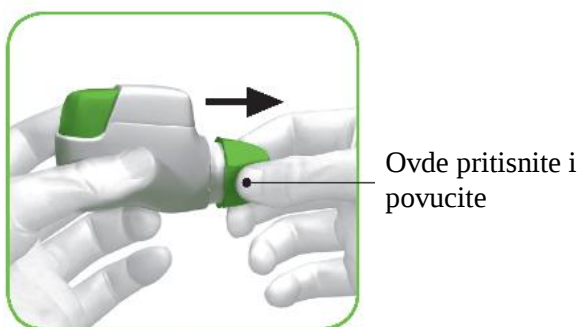
Nastavak za usta



Slika A

Pre upotrebe:

- Pre prve upotrebe, otvorite zatvorenu kesicu i izvadite inhalator. Bacite kesicu.
- Nemojte pritisnuti zeleni taster dok ne budete spremni da primenite dozu.
- Da biste skinuli kapicu, lagano pritisnite strelice na njenim bočnim stranama i povucite kapicu (Slika B).



Slika B

1. KORAK: Pripremite dozu

1.1 Pogledajte kroz otvor nastavka za usta i uverite se da ga ništa ne blokira (Slika C).

1.2 Pogledajte kontrolni prozorčić (mora biti crven, Slika C).



Slika C

1.3 Držite inhalator vodoravno, tako da nastavak za usta bude usmeren prema Vama, a zeleni taster okrenut prema gore (Slika D).



Slika D

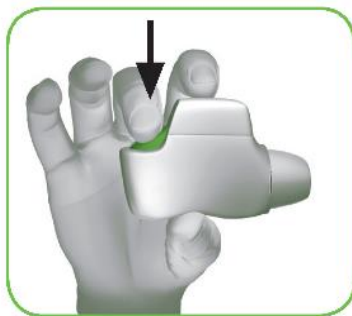
1.4 Pritisnite zeleni taster do kraja da biste pripremili dozu (Slika E).

Kada pritisnete taster do kraja, boja kontrolnog prozorčića menja se iz crvene u zelenu.

Zeleni taster mora biti okrenut prema gore. **Nemojte naginjati inhalator.**

1.5 Otpustite zeleni taster (Slika F).

Obavezno otpustite zeleni taster da bi inhalator mogao da pravilno radi.



Slika E



Slika F

Stanite i proverite:

1.6 Uverite se da je kontrolni prozorčić sada zelene boje (Slika G).

Vaš je lek spreman za inhalaciju.

Pređite na '2. KORAK: Inhalirajte lek'.



Slika G

Šta treba učiniti ako je kontrolni prozorčić crven i nakon što ste pritisnuli taster (Slika H).



Slika H

Doza nije pripremljena. **Vratite se na '1. KORAK: Pripremite dozu' i ponovite korake od 1.1 do 1.6.**

2. KORAK: Inhalirajte lek

Pre primene u celosti pročitajte korake od 2.1 do 2.7. Nemojte nagnjati inhalator.

2.1 Odmaknite inhalator od usta i **izdahnite do kraja**. Nikada nemojte izdisati u inhalator (Slika I).



Slika I

2.2 Držeći glavu uspravno, stavite nastavak u usta i čvrsto ga obuhvatite usnama (Slika J).

Nemojte pritiskati zeleni taster dok inhalirate lek.



Slika J

2.3 Udahnite **snažno i duboko** kroz usta. Udišite što duže možete.

‘Klik’ će Vam dati do znanja da pravilno inhalirate lek. Nakon što čujete ‘klik’ nastavite sa udisanjem što duže možete. Neki pacijenti možda neće čuti ‘klik’. Pogledajte kontrolni prozorčić kako biste bili sigurni da ste pravilno inhalirali lek.

2.4 Izvadite inhalator iz usta.

2.5 Zadržite dah koliko god možete.

2.6 Odmaknite inhalator i polako izdahnite.

Neki će pacijenti možda osetiti zrnaste senzacije ili slatkast ili gorkast ukus u ustima. Čak i ako nakon inhaliranja ne osetite ništa od toga, nemojte primeniti još jednu dozu.

Stanite i proverite:

2.7 Uverite se da je kontrolni prozorčić sada crvene boje (Slika K). To znači da ste pravilno inhalirali lek.



Slika K

Šta treba učiniti ako je kontrolni prozorčić nakon inhalacije i dalje zelen (Slika L).



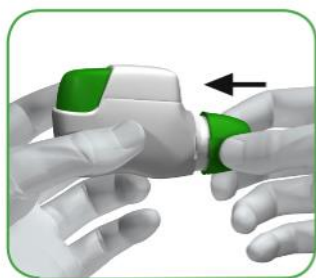
Slika L

To znači da niste pravilno inhalirali lek. **Vratite se na '2. KORAK: Inhalirajte lek' i ponovite korake od 2.1 do 2.7.**

Ako kontrolni prozorčić ni tada ne postane crven, možda ste zaboravili da otpustite zeleni taster pre inhalacije ili možda niste dovoljno snažno udahnuili. U tom slučaju pokušajte ponovno. Obavezno otpustite zeleni taster i potpuno izdahnite. Zatim udahnite snažno i duboko kroz nastavak za usta.

Obratite se svom lekaru ako je nakon nekoliko pokušaja kontrolni prozorčić i dalje zelene boje.

Vratite zaštitnu kapicu na nastavak za usta nakon svake primene (Slika M) kako biste sprečili ulazak prašine ili drugih materijala u inhalator. Ako izgubite kapicu, bacite inhalator.



Slika M

Dodatne informacije

Šta treba učiniti ako slučajno pripremite dozu?

Držite zaštitnu kapicu na inhalatoru dok ne dođe vreme za inhaliranje leka, a zatim je skinite i počnite od koraka 1.6.

Kako radi pokazivač doze?

- Pokazivač doze pokazuje ukupan broj doza koje su preostale u inhalatoru (Slika N).
- Svaki inhalator pri prvoj upotrebi sadrži 60 doza.
- Svaki put kad pripremite dozu pritiskom na zeleni taster, pokazivač doze malo se pomakne prema sledećem broju (50, 40, 30, 20, 10 ili 0).

Kada treba da nabavite novi inhalator?

Novi inhalator treba da nabavite:

- ako inhalator koji imate izgleda oštećeno ili ako izgubite kapicu
- kada se u pokazivaču doze pojavi **crvena traka**, što znači da se približavate poslednjoj dozi (Slika N)
- ako je inhalator koji imate prazan (Slika O).

Pokazivač doze polako se pomiče od 60 prema 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Slika N

Kako ćete znati da je inhalator prazan?

Kada se zeleni taster ne vraća u početni položaj, već se zaključa u srednjem položaju, došli ste do poslednje doze (Slika O). Iako je zeleni taster zaključan u srednjem položaju, ipak možete inhalirati poslednju dozu. Nakon toga više ne možete koristiti taj inhalator, već treba da počnete da koristite novi.



Slika O

Kako treba čistiti inhalator?

NIKADA nemojte čistiti inhalator vodom jer to može oštetiti lek.

Ako želite da očistite inhalator, jednostavno obrišite spoljni deo nastavka za usta suvom krpom ili papirnom maramicom.

7. NOSILAC DOZVOLE

BERLIN-CHEMIE A. MENARINI DISTRIBUTION D.O.O.
Đorđa Stanojevića 14,
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE (A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole: 515-01-01357-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.07.2014.
Datum poslednje obnove dozvole: 27.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.