

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Brimica® Genuair®, 12 mikrograma/doza + 340 mikrograma/doza, prašak za inhalaciju

INN: formoterol, aklidinijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna isporučena doza (doza oslobođena iz nastavka za usta) sadrži 11,8 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata i 396 mikrograma aklidinijum-bromida, (što odgovara 340 mikrograma aklidinjuma). To odgovara izmerenoj dozi od 12 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata i 400 mikrograma aklidinijum-bromida (što je ekvivalentno 343 mikrograma aklidinjuma).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna isporučena doza sadrži približno 11mg laktoze (u obliku monohidrata)

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju.

Prašak bele do skoro bele boje, u belom inhalatoru sa ugrađenim pokazivačem doze i narandžastim dugmetom za doziranje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna inhalacija dva puta dnevno.

Ukoliko se jedna doza propusti, potrebno je da se uzme što pre i zatim sledeću dozu treba uzeti u uobičajeno vreme. Ne sme se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka Brimica Genuair kod dece i adolescenata (mlađe od 18 godina) za indikaciju HOBP.

Način primene

Za inhalacionu upotrebu.

Potrebno je obučiti pacijente kako ispravno da primene lek, s obzirom na to da Genuair inhalator možda funkcioniše drugačije od inhalatora koje su pacijenti prethodno koristili. Važno je pacijentima napomenuti da pažljivo pročitaju uputstvo za upotrebu navedeno u okviru Uputstva za lek.

Pre prve upotrebe, potrebno je otvoriti zatvorenu kesicu i izvaditi inhalator. Kesicu i sredstvo za sušenje treba odbaciti.

Za uputstva za upotrebu videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Astma:

Lek Brimica Genuair se ne sme koristiti kod astme; nisu sprovedena klinička ispitivanja primene leka Brimica Genuair u terapiji astme.

Paradoksalni bronhospazam:

Tokom kliničkih ispitivanja nije primećen paradoksalni bronhospazam pri preporučenoj dozi leka Brimica Genuair. Međutim, paradoksalni bronhospazam je primećen u drugim inhalacionim terapijama. Ako dođe do toga, lečenje treba prekinuti i razmotriti upotrebu drugih lekova.

Nije za akutnu upotrebu

Brimica Genuair se ne sme koristiti za lečenje akutnih epizoda bronhospazma.

Kardiovaskularna dejstva

β_2 -adrenergički agonisti mogu kod nekih pacijenata uzrokovati povećanje broja otkucaja i krvnog pritiska, promene na elektrokardiogramu (EKG-u), kao što su ravnanje T talasa, depresija ST segmenta i produženje QTc intervala. Ako dođe do takvih dejstava, potrebno je razmotriti prekid terapije.

Poseban oprez je potreban pri primeni β_2 -adrenergičkih agonista dugog dejstva kod pacijenata sa produženjem QTc intervala u anamnezi ili sa poznatim produženjem QTc intervala ili kod pacijenata lečenih lekovima koji utiču na QTc interval (videti odeljak 4.5).

Srčane aritmije, uključujući atrijalnu fibrilaciju i paroksizmalnu tahikardiju, su zapažene nakon primene leka Brimica Genuair (videti odeljak 4.8). U skladu s tim, lek Brimica Genuair treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa srčanim aritmijama, aktuelnim ili u anamnezi, ili sa faktorima rizika za nastanak srčanih aritmija.

Sistemska dejstva

Lek Brimica Genuair treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa teškim kardiovaskularnim poremećajima, konvulzijama, tireotoksikozom i feohromocitomom.

Pri visokim dozama β_2 -adrenergičkih agonista mogu se primetiti metabolički efekti hiperglikemije i hipokalemije. U kliničkim ispitivanjima faze III, učestalost značajnog povećanja glukoze u krvi sa lekom Brimica Genuair bila je niska (0,1%) i slična placebo. Hipokalemija je uglavnom prolazna i ne zahteva

nadoknadu. Kod pacijenata sa teškim HOBP-om hipokalemija može biti potencirana hipoksijom i istovremenim lečenjem (videti odeljak 4.5). Hipokalemija povećava sklonost srčanim aritmijama

U skladu sa svojim antiholinergičkim dejstvom, lek Brimica Genuair treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa simptomatskom hiperplazijom prostate, retencijom urina ili sa glaukomom ugla (iako je veoma mala verovatnoća direktnog kontakta leka sa očima). Suva usta, koja su zabeležena tokom terapije antiholinergicima, dugoročno mogu biti povezana sa zubnim karijesom.

Sadržaj laktoze:

Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi za HOBP

Istovremena primena Brimica Genuair sa drugim lekovima koji sadrže antiholinergike i/ili dugodelujuće β_2 -adrenergičke agoniste nije ispitana i ne preporučuje se.

Iako nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcije lekova *in vivo*, Brimica Genuair je primenjivan istovremeno sa drugim lekovima za HOBP uključujući kratkodelujuće β_2 -adrenergičke bronhodilatatore, metilksantine, kao i oralne i inhalacione steroide bez kliničkih dokaza o interakciji lekova.

Lečenje hipokalemije

Istovremeno lečenje derivatima metilksantina, steroidima i diureticima koji ne štede kalijum može uzrokovati moguće hipokalemijsko dejstvo β_2 -adrenergičkih agonista. Iz tog razloga se preporučuje oprez kod njihove istovremene primene (videti odeljak 4.4).

β -adrenergički blokatori

β -adrenergički blokatori mogu oslabiti ili antagonizovati dejstva β_2 -adrenergičkih agonista. Ukoliko je neophodno primeniti β -adrenergičke blokatore (uključujući kapi za oči), preporuka je da se koriste kardioselektivni beta-adrenergički blokatori, iako i njih treba primenjivati sa oprezom.

Druge farmakodinamičke interakcije

Brimica Genuair sa oprezom moraju primenjivati pacijenti koji se leče lekovima za koje se zna da dovode do produženja QTc intervala, kao što su inhibitori monoamino oksidaze, triciklični antidepresivi, antihistaminici ili makrolidi, zato što delovanje formoterola (ativne supstance u leku Brimica Genuair) na kardiovaskularni sistem, može biti potencirano ovim lekovima. Lekovi sa potvrđenim dejstvom na produženje QTc intervala povezuju se sa povišenim rizikom od ventrikularnih aritmija.

Metaboličke interakcije

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da se ne očekuju interakcije prilikom upotrebe terapijske doze aklidinijuma ili njegovih metabolita sa lekovima koji su supstrati P-glikoproteina (P-gp) ili lekovima koji se metabolišu preko enzima citohroma P450 (CYP450) i esteraze. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski relevantnim koncentracijama (videti odeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi Brimica Genuair kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala fetotoksičnost samo pri dozama koje su značajno više od maksimalne izloženosti aklidinijumu kod ljudi, kao i neželjena dejstva u ispitivanjima reprodukcije s formoterolom pri vrlo visokim nivoima sistemske izloženosti (videti odeljak 5.3).

Lek Brimica Genuair može se koristiti tokom trudnoće samo ako je očekivana korist veća od potencijalnog rizika.

Dojenje

Nije poznato da li se aklidinijum (i/ili njegovi metaboliti) ili formoterol izlučuju u mleko dojilja. Kako su ispitivanja na pacovima pokazala da se male količine aklidinijuma (i/ili njegovih metabolita) i formoterola izlučuju u mleko, upotreba leka Brimica Genuair kod dojilja sme se razmotriti samo ako je korist za ženu veća od bilo kog mogućeg rizika za dete.

Plodnost

Ispitivanja na pacovima su pokazala blago smanjenje plodnosti samo pri mnogo višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinijumu i formoterolu kod ljudi (videti odeljak 5.3). Smatra se da je mala verovatnoća da će lek Brimica Genuair primenjen u preporučenoj dozi uticati na plodnost ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Brimica Genuair ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pojava zamagljenog vida ili nesvestice može uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Prikaz bezbednosnog profila zasniva se na iskustvu sa lekom Brimica Genuair i njegovim pojedinačnim komponentama.

Sažetak o bezbednosnom profilu

Iskustvo o bezbednosti leka Brimica Genuair sastoji se od izlaganja preporučenoj terapijskoj dozi u kliničkim ispitivanjima do 12 meseci i od iskustva nakon stavljanja leka u promet.

Neželjene reakcije povezane sa lekom Brimica Genuair bile su slične onima od pojedinačnih komponenti. Budući da Brimica Genuair sadrži aklidinijum i formoterol, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija vezanih za svaku od komponenti mogu se očekivati i za lek Brimica Genuair.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek Brimica Genuair bile su nazofaringitis (7,9%) i glavobolja (6,8%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Program kliničkog razvoja leka Brimica Genuair sproveden je na pacijentima sa umerenim ili teškim HOBP-om. Ukupno 1222 pacijenta bila su lečena lekom Brimica Genuair u dozi od 340 mikrograma/12 mikrograma. Učestalost neželjenih dejstava navedenih u nastavku je zasnovana na grubim stopama incidence zabeleženih sa lekom Brimica Genuair u dozi od 340 mikrograma/12 mikrograma u zajedničkoj analizi randomizovanih, placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja faze III u trajanju od najmanje šest meseci ili na iskustvu sa pojedinačnim komponentama, ili na osnovu rezultata postmarketinške studije. Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija se definiše prema kategorijama učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (nije moguće ustanoviti učestalost na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Najprikladniji termin	Učestalost
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Česta
	Infekcija urinarnog trakta	
	Sinusitis	
	Apsces zuba	
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Retka
	Angioedem	Nepoznata

	Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipokalemija	Povremena
	Hiperglikemija	Povremena
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Česta
	Anksioznost	
	Agitacija	Povremena
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Česta
	Nesvestica	
	Tremor	
	Dizgeuzija	Povremeno
Poremećaji oka	Zamagljen vid	Povremena
Kardiološki poremećaji	Srčane aritmije, uključujući atrijalnu fibrilaciju i paroksizmalnu tahikardiju	Povremena
	Tahikardija	
	Produžen QTc interval na elektrokardiogramu	
	Palpitacije Angina pectoris	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Česta
	Disfonija	Povremena
	Iritacija grla	
	Bronhospazam, uključujući paradoksalni	Retka
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Česta
	Mučnina	
	Suva usta	Povremena
	Stomatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Svrab	Povremena
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija Mišićni spazam	Česta
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retencija mokraće	Povremena
Ispitivanja	Povećane vrednosti kreatinin fosfokinaze u krvi	Često
	Povišen krvni pritisak	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
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ograničeni su podaci o zbrinjavanju predoziranja lekom Brimica Genuair. Visoke doze leka Brimica Genuair mogu dovesti do preteranih antiholinergičnih i/ili β_2 -adrenergičkih znakova i simptoma, od kojih su najčešći zamagljen vid, suva usta, mučnina, mišićni spazam, tremor, glavobolja, palpitacije i hipertenzija. U slučaju predoziranja upotrebu leka Brimica Genuair treba prekinuti. Potrebno je pacijentu pružiti simptomatsku i potpurnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici u kombinaciji sa antiholinergicima

ATC šifra: R03AL05

Mehanizam dejstva:

Brimica Genuair sadrži dva bronhodilatatora: formoterol je dugodelujući β_2 -adrenergički agonist, a aklidinijum je dugodelujući antagonist muskarinskih receptora (poznat i pod nazivom antiholinergik). Kombinacija tih supstanci koje imaju različit mehanizam dejstva rezultira aditivnim dejstvom u poredjenju sa onim koji se postiže sa svakom od supstanci pojedinačno. Kao posledica različitih gustina muskarinskih receptora i β_2 -adrenergičkih receptora u centralnim i perifernim disajnim putevima pluća, muskarinski antagonisti bi trebalo da budu efikasniji u opuštanju centralnih disajnih puteva, a β_2 -adrenergički agonisti bi trebali biti efikasniji u opuštanju perifernih disajnih puteva; opuštanje i centralnih i perifernih disajnih puteva kombinovanim lečenjem može doprineti pozitivnom efektu na funkciju pluća. Dodatne informacije o ove dve supstance navedene su u nastavku.

Aklidinijum je kompetitivni, selektivni antagonist muskarinskih receptora, sa dužim vremenom vezivanja za M_3 u odnosu na M_2 receptore. M_3 receptori učestvuju 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. Aklidinijum ima dokazane koristi za pacijente koji imaju HOBP u vidu smanjenja simptoma, poboljšanja zdravstvenog statusa specifičnog za bolest, smanjenju stopa egzacerbacije i poboljšanju u toleranciji telesnog napora. S obzirom na to da se aklidinijum-bromid brzo razgrađuje u plazmi, nivo sistemskih antiholinergičkih neželjenih dejstava je nizak.

Formoterol je jak selektivni β_2 -adrenergički agonist. Bronhodilataciju uzrokuje direktno opuštanje glatkih mišića disajnih puteva, što je posledica povećanja cikličnog AMP-a preko aktivacije adenilat ciklaze. Uz poboljšanje funkcije pluća, formoterol dokazano poboljšava simptome i kvalitet života pacijenata sa HOBP.

Farmakodinamska dejstva

Klinička ispitivanja efikasnosti su pokazala da lek Brimica Genuair dovodi do klinički značajnog poboljšanja plućne funkcije (mereno forsiranim izdisajnim volumenom u prvoj sekundi [FEV₁]) tokom 12 sati nakon primene.

Brimica Genuair je pokazao brzi početak delovanja u roku od 5 minuta od prve inhalacije u odnosu na placebo ($p < 0,0001$). Početak delovanja leka Brimica Genuair bio je uporediv sa dejstvom brzodelujućeg β_2 -agonista formoterola u dozi od 12 mikrograma. Maksimalno bronhodilatatorno dejstvo (najviša vrednost FEV₁) u odnosu na početnu vrednost postignuto je od prvog dana (304mL) i održavano je tokom razdoblja lečenja od 6 meseci (326mL).

Elektrofiziologija srca

Nisu zabeleženi klinički značajni efekti leka Brimica Genuair na EKG parametre (uključujući QT interval) u poredjenju sa aklidinijumom, formoterolom i placebom u ispitivanjima faze III u trajanju od 6 do 12 meseci sprovedenim na oko 4000 pacijenata koji su imali HOBP. 24-satnim Holter praćenjem podgrupe od 551

pacijenta, od kojih je 114 primalo lek Brimica Genuair dva puta dnevno, nisu zabeležena klinički značajna dejstva leka Brimica Genuair na srčani ritam.

Klinička efikasnost i bezbednost

U fazi III programa kliničkog razvoja leka Brimica Genuair bilo je uključeno oko 4000 pacijenata sa kliničkom dijagnozom HOBP i sastojao se od dva 6-mesečna randomizirana, placebom i aktivnim lekom kontrolisana ispitivanja (ACLIFORM-COPD i AUGMENT), 6-mesečnog produžetka ispitivanja AUGMENT i daljeg 12-mesečnog randomiziranog, kontrolisanog ispitivanja. Tokom ovih ispitivanja pacijentima je bilo dozvoljeno da nastave svoju terapiju inhalacionim kortikosteroidima, niskim dozama oralnih kortikosteroida, terapiju kiseonikom (ukoliko je kraća od 15 sati dnevno) ili metilksantinima, kao i da koriste salbutamol kao lek za hitno ublažavanje simptoma.

Efikasnost je procenjena merenjem funkcije pluća, prema simptomatskim ishodima, zdravstvenom stanju specifičnom za bolest, upotrebe terapije za brzo ublažavanje simptoma i pojavi pogoršanja. U dugoročnim studijama bezbednosti, lek Brimica Genuair je bio povezan sa održanim efektom kod primene u razdoblju dužem od 1 godine bez dokaza o tahifilaksiji.

Efekti na funkciju pluća

Brimica Genuair u dozi od 340/12 mikrograma dva puta dnevno dosledno je pokazao klinički značajna poboljšanja u funkciji pluća (na osnovu procene FEV₁-a, forsiranog vitalnog kapaciteta i inspiratornog kapaciteta) u poredjenju sa placebom. U ispitivanjima faze III klinički značajni bronhodilatatorni efekti uočeni su u roku od 5 minuta nakon prve doze i održali su se za vreme intervala doziranja. U ispitivanjima faze III koja su trajala 6 meseci i godinu dana, efekat je održan tokom vremena.

FEV₁ jedan sat nakon primene doze i najniži FEV₁ (u poredjenju sa aklidinijumom u dozi od 400 mikrograma, odnosno formoterolom u dozi od 12 mikrograma) definisani su kao koprimarni parametri praćenja u oba 6-mesečna pivotalna ispitivanja faze III kako bi se dokazali bronhodilatatorni doprinosi formoterola odnosno aklidinijuma u leku Brimica Genuair.

U ispitivanju ACLIFORM-COPD, Brimica Genuair je pokazao poboljšanje u FEV₁ jedan sat nakon doze u odnosu na placebo od 299 mL, i u odnosu na aklidinijum od 125mL (oba $p < 0,0001$), kao i poboljšanje najnižeg FEV₁ u odnosu na placebo od 143 mL i u odnosu na formoterol od 85 mL (oba $p < 0,0001$). U ispitivanju AUGMENT Brimica Genuair je pokazao poboljšanja u FEV₁ jedan sat nakon doze u odnosu na placebo od 284 mL i u odnosu na aklidinijum od 108 mL (oba $p < 0,0001$), kao i poboljšanja najnižeg FEV₁, u odnosu na placebo od 130 mL ($p < 0,0001$) i u odnosu na formoterol od 45 mL ($p = 0,01$).

Zdravstveno stanje povezano sa bolešću i ublažavanje simptoma

Nedostatak vazduha i drugi simptomatski ishodi:

Lek Brimica Genuair je doveo do klinički značajnog poboljšanja simptoma nedostatka vazduha (procenjeno pomoću Prelaznog indeksa dispneje [*Transition Dyspnoea Index* -TDI]) uz poboljšanje u ukupnom rezultatu TDI nakon 6 meseci u poredjenju sa placebom od 1,29 jedinica u ispitivanju ACLIFORM-COPD ($p < 0,0001$), odnosno 1,44 jedinice u ispitivanju AUGMENT ($p < 0,0001$). Procenat pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem u ukupnom rezultatu TDI (definisano kao porast od najmanje 1 jedinice) bio je veći sa Brimica Genuair nego sa placebom u ispitivanju ACLIFORM-COPD (64,8% u poredjenju sa 45,5%; $p < 0,0001$) i u ispitivanju AUGMENT (58,1% u poredjenju sa 36,6%; $p < 0,0001$).

Zajednička analiza ova dva ispitivanja pokazala je da je Brimica Genuair povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem u ukupnom rezultatu TDI u poredjenju sa aklidinijumom (0,4 jedinice, $p = 0,016$) ili formoterolom (0,5 jedinica, $p = 0,009$). Pored toga, veći procenat pacijenata koji su primali Brimica Genuair reagovali su klinički značajnim poboljšanjem u ukupnom rezultatu TDI u poredjenju sa aklidinijumom ili formoterolom (61,9% u poredjenju sa 55,7% i 57,0%; $p = 0,056$ i $p = 0,100$).

Lek Brimica Genuair je poboljšao dnevne simptome HOBP-a kao što su „nedostatak vazduha“, „simptomi u grudima“, „kašalj i ispljuvak“ (procenjeno prema E-RS ukupnom rezultatu), kao i ukupne noćne i ukupne

ranojutarnje simptome, kao i simptome koji ograničavaju ranojutarnje aktivnosti, u poredjenju sa placebo, aklidinijumom i formoterolom, ali poboljšanja nisu bila uvek statistički značajna. Aklidinijum/formoterol nije statistički značajno smanjio prosečni broj noćnih budjenja uzrokovanih HOBP-om u poredjenju sa placebo ili formoterolom.

Kvalitet života povezan sa zdravljem:

Brimica Genuair je pokazao klinički značajno poboljšanje zdravstvenog stanja povezanog sa bolešću (procenjenog pomoću upitnika *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)) u ispitivanju AUGMENT, uz poboljšanje u SGRQ ukupnom rezultatu od -4,35 jedinica ($p < 0,0001$) u poredjenju sa placebo. Procenat pacijenata u ispitivanju AUGMENT koji su postigli klinički značajno poboljšanje od početne vrednosti u SGRQ ukupnom rezultatu (definisano kao smanjenje od najmanje 4 jedinice) bio je veći sa lekom Brimica Genuair nego sa placebo (58,2% u odnosu na 38,7%; $p < 0,001$). U ispitivanju ACLIFORM-HOBP primećeno je samo malo smanjenje u SGRQ ukupnom rezultatu u poredjenju sa placebo, zbog neočekivano velikog odgovora na placebo ($p = 0,598$), a procenat pacijenata koji su postigli klinički značajno poboljšanje od početne vrednosti bio je 55,3% sa lekom Brimica Genuair i 53,2% sa placebo ($p = 0,669$).

U zajedničkoj analizi ova dva ispitivanja, Brimica Genuair je pokazao značajna poboljšanja u SGRQ ukupnom rezultatu u poredjenju sa formoterolom (-1,7 jedinica; $p = 0,018$) ili aklidinijumom (-0,79 jedinica; $p = 0,273$). Uz to, veći procenat pacijenata koji su primali lek Brimica Genuair odgovorio je klinički značajnim poboljšanjem u SGRQ ukupnom rezultatu u poredjenju sa aklidinijumom ili formoterolom (56,6% u poredjenju sa 53,9% i 52,2%; $p = 0,603$ i $p = 0,270$).

Smanjenje pogoršanja HOBP-a

Zajednička analiza efikasnosti dva 6-mesečna ispitivanja faze III pokazala je statistički značajno smanjenje (od 29%) stope umerenih ili teških pogoršanja (koje zahtevaju lečenje antibioticima ili kortikosteroidima ili dovode do hospitalizacije) sa lekom Brimica Genuair u poredjenju sa placebo (stopa po pacijentu po godini: 0,29 u odnosu na 0,42; $p = 0,036$).

Pored toga, lek Brimica Genuair je statistički značajno odložio vreme do prve umerene ili teške egzacerbacije u poredjenju sa placebo (*hazard ratio* = 0,70; $p = 0,027$).

Upotreba lekova za hitno ublažavanje simptoma

Lek Brimica Genuair je smanjio upotrebu lekova za hitno ublažavanje simptoma tokom 6 meseci u poređenju sa placebo (za 0,9 udisaja dnevno ($p < 0,0001$)), aklidinijumom (za 0,4 udisaja dnevno ($p < 0,001$)) i formoterolom (za 0,2 udisaja dnevno ($p = 0,062$)).

Plućni volumeni, izdržani fizički napor i fizička aktivnost

Efekat leka Brimica Genuair na plućne volumene, izdržani fizički napor i fizičku aktivnost, ispitivan je u paralelnom, randomizovanom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 nedelja kod pacijenata koji imaju HOBP sa hiperinflacijom (funkcionalni rezidualni kapacitet [FRC] >120%).

Nakon 4 nedelje terapije, lek Brimica Genuair pokazao je naznake poboljšanja u poređenju sa placebo u promeni vrednosti jutarnjeg FRC-a pre primene doze (najniža koncentracija leka) u odnosu na početnu vrednost, što predstavlja primarni parametar praćenja, međutim razlika nije bila statistički značajna (-0,125 L; 95% CI: -0,259, 0,010; $p = 0,069^*$).

Lek Brimica Genuair je pokazao poboljšanje, u poređenju sa placebo, u plućnim volumenima 2-3 sata nakon primene doze (FRC = -0,366 L [95% CI = -0,515, -0,216; $p < 0,0001$]; rezidualni volumen [RV] = -0,465 L [95% CI: -0,648, -0,281; $p < 0,0001$] i inspirijumski kapacitet [IC] = 0,293 L [95% CI: 0,208, 0,378; $p < 0,0001$]).

Lek Brimica Genuair takođe je pokazao poboljšanja u vremenu izdržanog fizičkog napora u poređenju sa placebo nakon 8 nedelja terapije (55 sekundi [95% CI: 5,6, 104,8; $p = 0,0292$]; početna vrednost: 456 sekundi).

Nakon 4 nedelja terapije, lek Brimica Genuair povećao je broj koraka po danu u poređenju sa placebo (731 korak/dan; 95% CI: 279, 1181; $p=0,0016$) i smanjio procenat neaktivnih pacijenata (<6000 koraka po danu) [40,8% u poređenju sa 54,5%; $p<0,0001$]. Poboljšanja u ukupnom PROactive skoru opažena su kod pacijenata lečenih lekom Brimica Genuair u poređenju sa placebo (p=0,0002).

Bihevioralni intervencijski program dodat je u obe ispitivane grupe u trajanju od dodatne 4 nedelje. Broj koraka po danu u grupi pacijenata lečenih lekom Brimica Genuair održavan je rezultirajući učinkom terapije od 510 koraka po danu ($p=0,1588$) u poređenju sa placebo i u smanjenju procenta neaktivnih pacijenata (<6000 koraka po danu) u poređenju sa placebo (41,5% u poređenju sa 50,4%; $p=0,1134$).

*Budući da nije postignuta statistička značajnost primarnog parametra praćenja, sve p-vrednosti sekundarnih parametara praćenja ispitivane su pri nominalnom nivou značajnosti od 0,05, i nije moguće izvesti formalni statistički zaključak.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Brimica Genuair u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa HOBP (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji)

5.2. Farmakokinetički podaci

Kada su aklidinijum i formoterol primenjivani zajedno putem inhalacije, farmakokinetika svake komponente nije pokazala značajne razlike od onih kada su lekovi primenjivani odvojeno.

Resorpcija

Nakon inhalacije pojedinačne doze leka Brimica Genuair od 340/12 mikrograma, aklidinijum i formoterol su se brzo resorbovali u plazmu, postićući maksimalnu koncentraciju u plazmi u roku od 5 minuta od inhalacije kod zdravih ispitanika, a u roku od 24 minuta od inhalacije kod pacijenata sa HOBP. Najviše koncentracije aklidinjuma i formoterola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže primećene kod pacijenata koji imaju HOBP i primali su Brimica Genuair dva puta dnevno tokom 5 dana postignute su u roku od 5 minuta nakon inhalacije i iznosile su 128 pikograma/mL, odnosno 17 pikograma/mL.

Distribucija

Ukupno taloženje aklidinjuma u plućima, udahnutog preko Genuair inhalatora, bilo je u proseku oko 30% izmerene doze. Vezivanje aklidinjuma za proteine plazme određeno *in vitro* najverovatnije odgovara vezivanju metabolita za proteine plazme zbog brze hidrolize aklidinjuma u plazmi; vezivanje za proteine plazme bilo je 87% za metabolite karboksilne kiseline i 15% za alkoholni metabolit. Glavni protein plazme koji vezuje aklidinijum je albumin.

Vezivanje formoterola za proteine plazme iznosi od 61% do 64% (34% uglavnom za albumin). Nema zasićenosti na mestima vezivanja u rasponu koncentracija koji se dostiže terapijskim dozama.

Biotransformacija

Aklidinijum se brzo i obimno hidrolizuje na svoje farmakološki neaktivne metabolite, derivate alkohola i karboksilne kiseline. Vrednosti kiselinskog metabolita u plazmi su oko 100 puta više od vrednosti alkoholnog metabolita i nepromenjene aktivne supstance nakon inhalacije. Do hidrolize dolazi i hemijskim (neenzimskim) i enzimskim putem sa esterazama, pri čemu je butirilholinesteraza glavna humana esteraza uključena u hidrolizu. Nakon taloženja u plućima ili nakon gutanja aklidinijum prolazi obimnu sistemsku i pred-sistemsku hidrolizu, što za posledicu ima nisku apsolutnu bioraspoloživost udahnutog aklidinjuma (<5%). Biotransformacija putem enzima CYP450 ima manju ulogu u ukupnom metaboličkom klirensu aklidinjuma. Ispitivanja *In vitro* su pokazala da aklidinijum 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 i njegovi metaboliti nisu supstrati ili inhibitori P-glikoproteina.

Formoterol se eliminiše primarno putem metabolizma. Značajni put uključuje direktnu glukuronidaciju, sa O-demetilacijom, posle koje sledi konjugacija u glukoronid koja je dalji metabolički put. U O-demetilaciji formoterola uključeni su izoenzimi CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 i CYP2A6 citohroma P450. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 pri terapijski značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon inhalacije leka Brimica Genuair od 340/12 mikrograma, uz uzorkovanje plazme do 24 sata nakon primene doze, opaženo terminalno poluvreme eliminacije za aklidinijum-bromid bilo je u rasponu 11-33 sata, a za formoterol 12-18 sati.

Srednja vrednost efektivnih poluvremena* opaženih i za aklidinijum i za formoterol (na osnovu brzine akumulacije) su otprilike 10 sati.

**Poluvreme u skladu sa akumulacijom leka na bazi poznatog režima doziranja*

Nakon intravenske primene 400 mikrograma radioobeležnog aklidinijuma 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 i do 33% u obliku metabolita u stolici. Nakon inhalacije aklidinijuma od 200 mikrograma, odnosno 400 mikrograma kod zdravih ispitanika ili pacijenata sa HOBP-om, izlučivanje neizmenjenog aklidinijuma mokraćom je bilo veoma nisko tj. oko 0,1% primenjene doze, ukazujući da bubrežni klirens ima malu ulogu u ukupnom klirensu aklidinijuma iz plazme.

Najveći deo doze formoterola metaboliše se u jetri nakon čega sledi bubrežna eliminacija. Nakon inhalacije, 6% do 9% isporučene doze formoterola izlučuje se u urinu nepromenjeno ili kao direktni konjugat formoterola.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nisu sprovedena farmakokinetička ispitivanja sa aklidinijumom/formoterolom kod starijih pacijenata. S obzirom na to da kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze, ni aklidinijuma, ni formoterola, nije potrebno ni prilagođavanje doze formoterola/aklidiinijuma.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega

Nema podataka o specifičnoj upotrebi formoterol/aklidiinijum kod pacijenata sa oštećenjem jetre ili bubrega. S obzirom na to da za pacijente sa oštećenjem jetre ili bubrega nije potrebno prilagođavanje doze, ni aklidinijuma, ni formoterola, nije potrebno ni prilagođavanje doze formoterol/aklidiinijum.

Rasa

Nakon ponovljenih inhalacija leka Brimica Genuair 340/12 mikrograma, sistemska izloženost aklidinijumu i formoterolu, mereno preko PIK (površina ispod krive) vrednosti, slična je kod pacijenata Japanaca i pripadnika bele rase.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude sa aklidinijumom i formoterolom, na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U pretkliničkim studijama, obzirom na reproduktivnu toksičnost (fetotoksični efekti) i plodnost (blago smanjenje stope začeća, broja žutih tela 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.

Formoterol je pokazao smanjenje plodnosti (implantacijski gubici) kod pacova, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i smanjenje porođajne mase pri visokoj sistemskoj izloženosti formoterolu. Malo povišenje u incidenciji lejomioma materice primećeno je kod pacova i miševa, efekat za koji se smatra da je efekat razreda kod pacova nakon dugotrajne izloženosti visokim dozama β_2 -adrenergičkih agonista.

Pretklinička ispitivanja koja su istraživala efekte formoterola/akludinijuma na kardiovaskularne parametre pokazala su povišenu srčanu frekvenciju i aritmije pri izloženostima koje su znatno veće od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primenu. Ovi efekti su poznati kao preterani farmakološki odgovor, zapaženi kod β_2 -agonista.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Upotrebiti u roku od 60 dana nakon otvaranja kesice.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Genuair inhalator čuvati zaštićen u zatvorenoj kesici do početka primene leka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Genuair inhalator je sredstvo koje se sastoji od više delova, izrađeno od plastike (polikarbonata, akrilonitril - butadien - stirena, polioksimetilena, poliester - butilen - tereftalata, polipropilena, polistirena) i nerđajućeg čelika. Bele je boje sa ugrađenim pokazivačem doze i narandžastim dugmetom za doziranje. Nastavak za usta je prekriven narandžastom zaštitnom kapicom koja se može skidati. Inhalator se nalazi u zatvorenoj zaštitnoj kesici od višeslojnog aluminijuma, koja sadrži kesicu sa sredstvom za sušenje, u kartonskoj kutiji.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 inhalator sa 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 da primenjujete ovaj lek.

Upoznajte se sa delovima inhalatora Genuair.

Kontrolni prozorčić

Zeleno = inhalator je spreman za upotrebu

Pokazivač doze

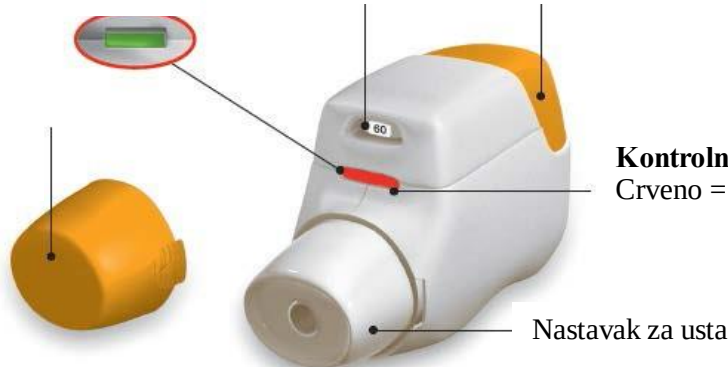
Narandžasto dugme

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 i sredstvo za sušenje.
- Nemojte pritisnuti narandžasto dugme 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).

Ovde pritisnite i povucite



1.3 Držite inhalator vodoravno, tako da nastavak za usta bude usmeren prema Vama, a narandžasto dugme okrenuto prema gore (Slika D).



1.4 Pritisnite narandžasto dugme do kraja da biste pripremili dozu (Slika E).

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

Narandžasto dugme mora biti okrenuto prema gore. **Nemojte nagnjati inhalator.**

1.5 Otpustite narandžasto dugme (Slika F).

Obavezno otpustite narandžasto dugme da bi inhalator mogao pravilno da 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 učiniti ako je kontrolni prozorčić crven i nakon što ste pritisnuli dugme (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 naginjati 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 narandžasto dugme dok inhalirate lek.



Slika J

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

Zvuk „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 pacijenti će možda osetiti zrnaste senzacije u ustima ili slatkast ili gorkast ukus. Čak i ako nakon inhaliranja ne osetite ništa od toga, nemojte primenjivati 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.

CRVENO



Slika K

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

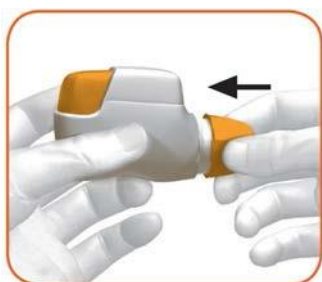


Slika L

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 narandžasto dugme pre inhalacije ili možda niste dovoljno snažno udahnuli. U tom slučaju pokušajte ponovno. Obavezno otpustite narandžasto dugme 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 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 narandžasto dugme, 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, ili
- kada se u pokazivaču doze pojavi **crvena traka**, što znači da se približavate zadnjoj 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 narandžasto dugme ne vraća u početni položaj, već se zaključa u srednjem položaju, došli ste do poslednje doze (Slika O). Iako je narandžasto dugme zaključano, ipak možete inhalirati poslednju dozu. Nakon toga više ne možete koristiti taj inhalator, već treba da započnete upotrebu novog.



Slika O

Kako se čisti 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.,
Beograd-Novi Beograd
Đorđa Stanojevića 14

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00464-21-003

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

Datum prve dozvole: 11.05.2016.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2025.