

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brimica Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (la dose délivrée à l'embout buccal) contient 396 microgrammes de bromure d'aclidinium (soit 340 microgrammes d'aclidinium) et 11,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, correspondant à une dose mesurée de 400 microgrammes de bromure d'aclidinium (soit 343 microgrammes d'aclidinium) et une dose mesurée de 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque dose délivrée contient environ 11 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche ou quasi-blanche dans un inhalateur blanc avec un compteur de doses intégré et un bouton d'administration orange.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brimica Genuair est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est une inhalation deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, elle doit être administrée le plus tôt possible et la dose suivante doit être administrée à l'horaire habituel. Une dose double ne doit pas être prise pour compenser une dose oubliée.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les insuffisants hépatiques (voir la rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Brimica Genuair chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans dans l'indication de BPCO.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Les patients doivent recevoir des instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif dans la mesure où le fonctionnement de Genuair peut être différent de celui des inhalateurs qu'ils ont utilisés précédemment. Il est important de recommander aux patients de bien lire les instructions pour l'utilisation qui sont décrites dans la notice.

Avant la première utilisation, l'emballage scellé sera déchiré, et l'inhalateur retiré. L'emballage et le dessiccant doivent être jetés.

Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

Brimica Genuair ne doit pas être utilisé en cas d'asthme ; aucun essai clinique n'a été mené sur l'utilisation de Brimica Genuair dans le traitement de l'asthme.

Bronchospasme paradoxal

Aucun bronchospasme paradoxal n'a été observé dans les études cliniques menées avec Brimica Genuair à la dose recommandée. Toutefois, le bronchospasme paradoxal a été observé avec d'autres traitements par voie inhalée. Si cela se produit, le médicament doit être arrêté et d'autres traitements doivent être envisagés.

Non prévu pour une utilisation aiguë

Brimica Genuair n'est pas indiqué pour le traitement d'épisodes aigus de bronchospasmes.

Effets cardiovasculaires

Les agonistes β_2 -adrénergiques peuvent produire des élévations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) tels qu'un aplatissement de l'onde T, une dépression du segment ST et un allongement de l'intervalle QTc chez certains patients. Si de tels effets se produisent, le traitement devra peut-être être interrompu. Les agonistes β_2 -adrénergiques à durée d'action prolongée doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents ou un allongement connu de l'intervalle QTc ou traités avec des médicaments affectant l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).

Des cas d'arythmies cardiaques, incluant fibrillation atriale et une tachycardie paroxystique, ont été observés après l'administration de Brimica Genuair (voir rubrique 4.8). Brimica Genuair doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des arythmies cardiaques, des antécédents d'arythmies cardiaques ou des facteurs de risque d'arythmies cardiaques.

Effets systémiques

Brimica Genuair doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiaques sévères, des troubles convulsifs, une thyrotoxicose et un phéochromocytome.

Les effets métaboliques de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie peuvent être observés avec des doses élevées d'agonistes β_2 -adrénergiques. Dans des études cliniques de phase III, la fréquence d'augmentations notables de la glycémie avec Brimica Genuair était faible (0,1%) et similaire à celle observée avec le placebo. L'hypokaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients atteints d'une BPCO sévère, l'hypokaliémie peut être intensifiée par l'hypoxémie et le traitement concomitant (voir rubrique 4.5). L'hypokaliémie augmente la probabilité de développer des arythmies cardiaques.

En raison de son activité anticholinergique, Brimica Genuair doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperplasie prostatique symptomatique, une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé (même si un contact direct du produit avec les yeux est très peu probable). Une sécheresse buccale observée avec les traitements anticholinergiques peut, à long terme, être associée à des caries dentaires.

Contient du lactose

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments pour la BPCO

L'administration concomitante de Brimica Genuair avec d'autres médicaments anticholinergiques et/ou contenant des agonistes β_2 -adrénergiques de longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Bien qu'aucune étude formelle *in vivo* sur les interactions médicamenteuses n'ait été menée avec Brimica Genuair, il a été utilisé de façon concomitante avec d'autres traitements de la BPCO, notamment des bronchodilatateurs β_2 -adrénergiques de courte durée d'action, des méthylxanthines et des stéroïdes par voie orale et par inhalation sans preuve clinique d'interactions médicamenteuses.

Traitement hypokaliémiant

Le traitement concomitant avec des dérivés de la méthylxanthine, des stéroïdes, ou des diurétiques non-épargneurs de potassium peut intensifier le possible effet hypokaliémiant des agonistes β_2 -adrénergiques, par conséquent, il est recommandé de faire preuve de prudence lors de leur utilisation concomitante (voir rubrique 4.4).

β -bloquants adrénérgiques

Les β -bloquants adrénérgiques peuvent affaiblir ou antagoniser l'effet des agonistes β_2 -adrénérgiques. Si des β -bloquants adrénérgiques sont requis (y compris en gouttes ophtalmiques), il est préférable d'utiliser des bêtabloquants adrénérgiques cardiosélectifs, même si ces derniers doivent aussi être administrés avec prudence.

Autres interactions pharmacodynamiques

Brimica Genuair doit être administré avec prudence chez les patients traités avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc, tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques ou les macrolides car l'action sur le système cardiovasculaire du formotérol, un composant du Brimica Genuair, peut être intensifiée par ces médicaments. Les médicaments qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc sont associés à un risque accru d'arythmies ventriculaires.

Interactions métaboliques

Les études *in vitro* ont montré qu'il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses entre l'aclidinium ou ses métabolites à la dose thérapeutique et les substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) ou les médicaments métabolisés par les cytochromes P450 (enzymes CYP450) et les estérases. Le formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 aux concentrations thérapeutiques (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Brimica Genuair chez la femme enceinte.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une fœtotoxicité uniquement avec des doses très supérieures à celles correspondant à l'exposition maximale à l'aclidinium chez l'homme. Par ailleurs, dans les études chez l'animal, une toxicité sur la reproduction a été observée avec le formotérol à des niveaux d'exposition systémique très élevés (voir rubrique 5.3).

Brimica Genuair ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

L'excrétion d'aclidinium et/ou de ses métabolites, ou de formotérol dans le lait maternel n'est pas connue. Les études conduites chez le rat ont montré l'excrétion de faibles quantités d'aclidinium et/ou de ses métabolites et de formotérol dans le lait maternel. Aussi, l'utilisation de Brimica Genuair par des femmes allaitantes ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la femme l'emporte sur le risque éventuel pour l'enfant.

Fertilité

Les études réalisées chez le rat ont montré une légère diminution de la fertilité uniquement à des niveaux de dose très supérieures à celles correspondant à l'exposition maximale à l'aclidinium et au formotérol chez l'homme (voir rubrique 5.3). Néanmoins, il est peu probable que Brimica Genuair administré à la dose recommandée affecte la fertilité chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Brimica Genuair n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La survenue d'une vision trouble ou d'étourdissements peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Brimica Genuair et ses composants individuels.

Synthèse du profil de sécurité

L'expérience en termes de sécurité avec Brimica Genuair comprend l'exposition dans les essais cliniques à la dose thérapeutique recommandée pendant une durée allant jusqu'à 12 mois et les données recueillies depuis la post-commercialisation.

Les effets indésirables associés à Brimica Genuair étaient similaires à ceux des composants individuels. Étant donné que Brimica Genuair contient de l'aclidinium et du formotérol, le type et la sévérité des effets indésirables associés à chaque composant peuvent être attendus avec Brimica Genuair.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec Brimica Genuair étaient les nasopharyngites (7,9%) et les céphalées (6,8%).

Tableau de synthèse des effets indésirables

Le programme de développement clinique de Brimica Genuair a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée ou sévère. Au total, 1 222 patients ont été traités avec Brimica Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes. Les fréquences attribuées aux effets indésirables sont basées sur les taux d'incidence bruts observés avec Brimica Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes dans l'analyse groupée des études cliniques de phase III contrôlées contre placebo d'une durée d'au moins six mois, à travers l'expérience acquise avec les principes actifs pris individuellement, ou sur les résultats d'études réalisées après la mise sur le marché.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Terme usuel	Fréquence
Infections and infestations	Nasopharyngite	Fréquent
	Infection urinaire	
	Sinusite	
	Abcès dentaire	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
	Angio-œdème	Fréquence indéterminée
	Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Peu fréquent
	Hyperglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie	Fréquent
	Anxiété	
	Agitation	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Étourdissements	
	Tremblements	
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections oculaires	Vision trouble	Peu fréquent
Affections cardiaques	Arythmies cardiaques, incluant fibrillation atriale et tachycardie paroxystique Tachycardie QTc allongé à l'électrocardiogramme Palpitations	Peu fréquent

	Angor	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Dysphonie Irritation de la gorge	Peu fréquent
	Bronchospasme, notamment paradoxal	Rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausée Sécheresse buccale	Fréquent
	Stomatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée Prurit	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Spasmes musculaires	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Fréquent
	Augmentation de la tension artérielle	Peu fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration –voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données sur la prise en charge du surdosage de Brimica Genuair sont limitées. Des doses élevées de Brimica Genuair peuvent entraîner une exagération des signes et symptômes anticholinergiques et/ou β_2 -adrénergiques, dont les plus fréquents comprennent la vision trouble, la sécheresse buccale, la nausée, les spasmes musculaires, les tremblements, les céphalées, les palpitations et l'hypertension.

Le traitement par Brimica Genuair doit être interrompu en cas de surdosage. Un traitement de soutien et symptomatique est indiqué.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques, Code ATC : R03AL05

Mécanisme d'action

Brimica Genuair contient deux bronchodilatateurs : l'aclidinium est un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (également dénommé anticholinergique) et le formotérol est un agoniste β_2 -adrénergique de longue durée d'action. L'association de ces substances avec différents mécanismes d'action résulte en une efficacité cumulée comparée à celle obtenue avec l'un ou l'autre des composants seul. Étant donné la densité différentielle des récepteurs muscariniques et des β_2 -adrénocepteurs dans les voies respiratoires centrales et périphériques du poumon, les antagonistes muscariniques devraient être plus efficaces pour relaxer les voies respiratoires centrales et les agonistes β_2 -adrénergiques devraient être plus efficaces pour relaxer les voies respiratoires périphériques ; la relaxation des voies respiratoires centrales et périphériques avec le traitement d'association peut contribuer à ses effets bénéfiques sur la fonction pulmonaire. D'autres informations concernant ces deux substances sont fournies ci-dessous.

L'aclidinium est un antagoniste compétitif, sélectif des récepteurs muscariniques, avec un temps de fixation plus long sur les récepteurs M_3 que sur les récepteurs M_2 . Les récepteurs M_3 activent la contraction des muscles lisses des voies respiratoires. Le bromure d'aclidinium inhalé agit localement dans les poumons pour bloquer les récepteurs M_3 des muscles lisses des voies respiratoires et induire une bronchodilatation. L'aclidinium a également montré qu'il procurait des bénéfices aux patients atteints de BPCO en termes de diminution des symptômes, d'amélioration de l'état de santé spécifique à la pathologie, de diminution des taux d'exacerbation et d'améliorations de la tolérance à l'exercice. Le bromure d'aclidinium étant rapidement dégradé dans le plasma, le risque d'effets indésirables anticholinergiques systémiques est faible.

Le formotérol est un agoniste sélectif puissant des β_2 -adrénocepteurs. La bronchodilatation est induite en causant une relaxation directe du muscle lisse des voies respiratoires, suite à l'augmentation de l'AMP cyclique par activation de l'adénylate cyclase. Outre l'amélioration de la fonction pulmonaire, le formotérol a montré qu'il améliorait les symptômes et la qualité de vie des patients atteints de BPCO.

Effets pharmacodynamiques

Des études d'efficacité clinique ont montré que Brimica Genuair apportait des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) au cours des 12 heures suivant l'administration.

Brimica Genuair a démontré un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant la première inhalation, par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Le délai d'action de Brimica Genuair était comparable à l'effet du formotérol β_2 -agoniste à action rapide à 12 microgrammes. Les effets bronchodilatateurs maximaux (pic du VEMS) par rapport à la référence étaient significatifs dès le premier jour (304 ml) et se sont maintenus pendant la période de traitement de 6 mois (326 ml).

Électrophysiologie cardiaque

Aucun effet cliniquement pertinent du Brimica Genuair sur les paramètres ECG (dont l'intervalle QT) par rapport à l'aclidinium, au formotérol et au placebo n'a été observé dans les études de phase III d'une durée de 6 à 12 mois menées chez environ 4 000 patients atteints de BPCO. En outre, lors d'une surveillance par Holter de 24 heures, aucun effet cliniquement significatif de Brimica Genuair sur le rythme cardiaque n'a été observé dans un sous-ensemble de 551 patients, dont 114 ayant reçu Brimica Genuair deux fois par jour.

Efficacité et sécurité clinique

Le programme de développement clinique de phase III incluait environ 4 000 patients avec un diagnostic clinique de BPCO et comprenait deux études randomisées de 6 mois, contrôlées *versus* placebo et substance active (ACLIFORM-BPCO et AUGMENT), une extension de 6 mois de l'étude AUGMENT et une autre étude randomisée contrôlée de 12 mois. Pendant ces études, les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement par des corticostéroïdes inhalés, de faibles doses de corticostéroïdes oraux, de l'oxygénothérapie (si moins de 15h/jour) ou des méthylxanthines et à utiliser du salbutamol comme médicament de secours.

L'efficacité était évaluée par des mesures de la fonction pulmonaire, les résultats symptomatiques, l'état de santé spécifique à la pathologie, l'utilisation de médicament de secours et les exacerbations. Dans les études à long terme, Brimica Genuair était associé à une efficacité durable lorsqu'il était administré sur d'une période de traitement d'un an, sans signe de tachyphylaxie.

Effets sur la fonction pulmonaire

Brimica Genuair 340/12 microgrammes deux fois par jour a apporté de manière constante des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (telle qu'évaluée par le VEMS, la capacité vitale forcée et la capacité inspiratoire) comparé au placebo. Dans les études de phase III, des effets bronchodilatateurs cliniquement significatifs ont été observés dans les 5 minutes suivant la première dose et se sont maintenus pendant l'intervalle d'administration. Un effet durable au cours du temps a été observé dans les études de phase III de six mois et un an.

Le VEMS à 1 heure après la dose et le VEMS résiduel (comparé à l'aclidinium 400 microgrammes et au formotérol 12 microgrammes, respectivement) étaient définis comme co-critères d'évaluation primaires dans les deux études pivots de phase III de 6 mois pour démontrer les contributions bronchodilatatrices du formotérol et de l'aclidinium dans Brimica Genuair, respectivement.

Dans l'étude ACLIFORM-BPCO, Brimica Genuair a montré des améliorations du VEMS à 1 heure après la dose par rapport au placebo et à l'aclidinium de 299 ml et 125 ml, respectivement (les deux $p < 0,0001$) et des améliorations du VEMS résiduel par rapport au placebo et au formotérol de 143 ml et 85 ml, respectivement (les deux $p < 0,0001$). Dans l'étude AUGMENT, Brimica Genuair a montré des améliorations du VEMS à 1 heure après la dose par rapport au placebo et à l'aclidinium de 284 ml et 108 ml, respectivement (les deux $p < 0,0001$) et des améliorations au niveau du VEMS résiduel par rapport au placebo et au formotérol de 130 ml ($p < 0,0001$) et 45 ml ($p = 0,01$), respectivement.

Bénéfices en termes de soulagement des symptômes et d'état de santé spécifique à la pathologie

Dyspnée et autres évolutions symptomatiques :

Brimica Genuair a apporté une amélioration cliniquement significative de la dyspnée (évaluée à l'aide de l'échelle de dyspnée de transition [*Transition Dyspnoea Index*, TDI]) avec une amélioration du score focal TDI à 6 mois de 1,29 unités comparée au placebo dans l'étude ACLIFORM-COPD ($p < 0,0001$) et de 1,44 unités dans l'étude AUGMENT ($p < 0,0001$). Les pourcentages de patients avec des améliorations cliniquement significatives du score focal TDI (définie par une augmentation d'au moins 1 unité) étaient plus élevés avec Brimica Genuair qu'avec le placebo dans ACLIFORM-COPD (64,8 % comparé à 45,5 % ; $p < 0,001$) et AUGMENT (58,1 % comparé à 36,6 % ; $p < 0,0001$).

L'analyse groupée de ces deux études a montré que Brimica Genuair était associé à des améliorations supérieures statistiquement significatives du score focal TDI comparé à l'aclidinium (0,4 unités, $p = 0,016$) ou au formotérol (0,5 unités, $p = 0,009$). En outre, un pourcentage plus élevé de patients recevant Brimica Genuair a répondu au traitement avec une amélioration cliniquement significative du score focal TDI comparé soit à l'aclidinium ou au formotérol (61,9 % comparé à 55,7 % et 57,0 %, respectivement ; $p = 0,056$ et $p = 0,100$, respectivement).

Brimica Genuair a amélioré les symptômes quotidiens de BPCO, tels que dyspnée, symptômes au niveau de la poitrine, toux et expectorations (évalués par le score total E-RS), ainsi que les symptômes

nocturnes globaux, les symptômes du petit matin globaux et les symptômes limitant les activités du petit matin, comparé au placebo, à l'aclidinium et au formotérol, bien que les améliorations n'aient pas toujours été statistiquement significatives. L'aclidinium/formotérol n'a pas statistiquement réduit de manière significative le nombre moyen de réveils nocturnes dus à la BPCO comparé au placebo ou au formotérol.

Qualité de vie liée à la santé :

Brimica Genuair a apporté une amélioration cliniquement significative de l'état de santé spécifique à la pathologie (évalué à l'aide du St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) dans l'étude AUGMENT, avec une amélioration du score total SGRQ de -4,35 unités ($p < 0,0001$) comparé au placebo. Le pourcentage de patients dans AUGMENT qui ont atteint une amélioration cliniquement significative du score total SGRQ par rapport au début de l'étude (définie par une augmentation d'au moins 4 unités) était plus élevé avec Brimica Genuair qu'avec le placebo (58,2 % comparé à 38,7 %, respectivement ; $p < 0,001$). Dans l'étude ACLIFORM-COPD, seule une petite diminution du score total SGRQ comparé au placebo a été observée en raison d'une réponse importante au placebo inattendue ($p = 0,598$) et les pourcentages de patients qui ont atteint des améliorations cliniquement significatives par rapport au début de l'étude étaient de 55,3% avec Brimica Genuair et de 53,2 % avec le placebo ($p = 0,669$).

Dans l'analyse groupée de ces deux études, Brimica Genuair a montré des améliorations supérieures du score total SGRQ comparé au formotérol (-1,7 unités ; $p = 0,018$) ou à l'aclidinium (-0,79 unités, $p = 0,273$). En outre, un pourcentage plus élevé de patients recevant Brimica Genuair a répondu au traitement avec une amélioration cliniquement significative du score total SGRQ comparé soit à l'aclidinium ou au formotérol (56,6 % comparé à 53,9 % et 52,2 %, respectivement ; $p = 0,603$ et $p = 0,270$, respectivement).

Diminution des exacerbations de la BPCO

L'analyse groupée des données d'efficacité des deux études de phase III de 6 mois a démontré une diminution statistiquement significative de 29% du taux d'exacerbations modérées ou sévères (nécessitant un traitement par antibiotiques ou corticostéroïdes ou conduisant à une hospitalisation) avec Brimica Genuair comparé au placebo (taux annuel par patient : 0,29 contre 0,42, respectivement ; $p = 0,036$).

De plus, Brimica Genuair a statistiquement retardé de façon significative le délai jusqu'à la première exacerbation modérée ou sévère comparé au placebo (rapport de risque = 0,70 ; $p = 0,027$).

Utilisation d'un médicament de secours

Brimica Genuair a réduit l'utilisation d'un médicament de secours pendant une période de 6 mois comparé au placebo (de 0,9 bouffées par jour [$p < 0,0001$]), à l'aclidinium (de 0,4 bouffées/jour [$p < 0,001$]) et au formotérol (de 0,2 bouffées/jour [$p = 0,062$]).

Volumes pulmonaires, endurance à l'effort et activité physique

L'effet de Brimica Genuair sur les volumes pulmonaires, l'endurance à l'effort et l'activité physique a été évalué dans une étude de 8 semaines randomisée, en groupe parallèle et contrôlée contre placebo chez des patients présentant une BPCO avec une distension thoracique (capacité résiduelle fonctionnelle, CRF > 120 %).

Après 4 semaines de traitement, une amélioration de la CRF pré-dose matinale, critère de jugement principal, a été observée dans le groupe traité par Brimica Genuair comparé au placebo mais la différence n'est pas statistiquement significative (-0,125 L ; IC 95 % [- 0,259 ; 0,010] ; $p = 0,069^*$).

Une amélioration a été observée dans le groupe Brimica Genuair par rapport au placebo à 2-3 h post dose en termes de capacité résiduelle fonctionnelle (CRF = -0,366 L ; IC 95 % [-0,515 ; -0,216] ; $p < 0,0001$) ; volume résiduel (VR = - 0,465 L ; IC 95 % [-0,648 ; -0,281] ; $p < 0,0001$) ; et capacité inspiratoire (CI = 0,293 L ; IC 95 % [0,208 ; 0,378] ; $p < 0,0001$).

Une amélioration du temps d'endurance à l'exercice a été observée dans le groupe traité par Brimica Genuair par rapport au placebo, après 8 semaines de traitement, de l'ordre de 55 secondes ; IC 95 % [5,6 : 104,8]; $p = 0,0292$, (valeur de référence: 456 secondes).

Après 4 semaines de traitement, une amélioration du nombre de pas quotidiens a été observée dans le groupe traité par Brimica Genuair par rapport au placebo, de l'ordre de 731 pas par jour (IC 95 % [279 : 1181] ; $p = 0,0016$). Le pourcentage de patients inactifs (moins de 6 000 pas par jour) était inférieur dans le groupe traité par Brimica Genuair par rapport au groupe placebo (40,8 % contre 54,5 % ; $p < 0,0001$). Des améliorations du score total PROactive ont été observées chez les patients traités par Brimica Genuair par rapport au placebo ($p = 0,0002$).

Un programme d'intervention comportementale a été appliqué aux deux groupes de traitement pendant 4 semaines supplémentaires. Le nombre de pas par jour dans le groupe Brimica Genuair a été maintenu résultant de l'effet du traitement par rapport au placebo de 510 pas par jour ($p = 0,1588$) et une réduction par rapport au placebo dans le pourcentage de patients inactifs (<6000 pas par jour) (41,5 % contre 50,4 % ; $p = 0,1134$).

* Le critère d'évaluation principal n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique, toutes les valeurs "p" pour les critères secondaires sont testées à un niveau de signification de 0,05 et aucune conclusion statistique formelle ne peut être établie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Brimica Genuair dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lorsque l'aclidinium et le formotérol étaient administrés en association par voie inhalée, la pharmacocinétique de chaque composant n'a montré aucune différence significative par rapport à celles observées lorsque les produits étaient administrés séparément.

Absorption

Suite à l'inhalation d'une dose unique de Brimica Genuair 340/12 microgrammes, l'aclidinium et le formotérol étaient rapidement absorbés dans le plasma, atteignant les concentrations plasmatiques maximales dans les 5 minutes qui suivent l'inhalation chez des sujets sains, et dans les 24 minutes chez les patients atteints de BPCO. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre de l'aclidinium et du formotérol observées chez les patients atteints de BPCO traités avec Brimica Genuair deux fois par jour pendant 5 jours, étaient atteintes dans les 5 minutes suivant l'inhalation et étaient de 128 pg/ml et 17 pg/ml, respectivement.

Distribution

La déposition pulmonaire totale de l'aclidinium inhalé par l'inhalateur Genuair atteignait en moyenne environ 30% de la dose mesurée. La liaison aux protéines plasmatiques de l'aclidinium déterminée *in vitro* correspondait très probablement à la liaison des métabolites aux protéines en raison de l'hydrolyse rapide de l'aclidinium dans le plasma ; la liaison aux protéines plasmatiques était de 87% pour le métabolite acide carboxylique et de 15 % pour le métabolite alcool. La principale protéine plasmatique qui lie l'aclidinium est l'albumine.

La liaison aux protéines plasmatiques du formotérol est de 61 % à 64 % (34 % principalement à l'albumine). Il n'y a pas de saturation des sites de liaison dans la gamme de concentrations, atteinte avec des doses thérapeutiques.

Biotransformation

L'aclidinium est hydrolysé rapidement et principalement en ses dérivés alcool et acide carboxylique pharmacologiquement inactifs. Les concentrations plasmatiques du métabolite acide sont environ 100 fois plus élevées que celles du métabolite alcool et de la substance active non modifiée après l'inhalation. L'hydrolyse se produit par voie chimique (non enzymatique) et par voie enzymatique par l'intermédiaire des estérases, la butyrylcholinestérase étant la principale estérase humaine impliquée dans l'hydrolyse. La faible biodisponibilité absolue de l'aclidinium inhalé (< 5 %) est due au fait que l'aclidinium subit une hydrolyse systémique et pré-systémique importante, qu'il soit déposé dans les poumons ou avalé. La biotransformation par les enzymes CYP450 joue un rôle mineur dans la clairance métabolique totale de l'aclidinium. Les études *in vitro* ont montré que l'aclidinium à dose thérapeutique ou ses métabolites ne sont ni inhibiteurs ni inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) et n'inhibent pas les estérases (carboxylestérase, acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase). Les études *in vitro* ont montré que l'aclidinium ou ses métabolites ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs de la glycoprotéine-P.

Le formotérol est principalement éliminé par métabolisme. La voie principale implique une glucuronidation directe, avec O-déméthylation, suivie de la conjugaison du glucuronide qui est une voie métabolique ultérieure. Les isoenzymes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 et CYP2A6 du cytochrome P450 sont impliquées dans l'O-déméthylation du formotérol. Le formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 aux concentrations thérapeutiques pertinentes.

Élimination

Après inhalation de Brimica Genuair 340/12 microgrammes, les demi-vies d'élimination terminale observées pour le bromure d'aclidinium mesurée à partir des prélèvements de plasma jusqu'à 24 heures après administration, variaient de 11 à 33 heures et pour le formotérol de 12 à 18 heures.

La moyenne des demi-vies * observées à la fois pour l'aclidinium et le formotérol (tenant compte de la proportion accumulée) est d'environ 10 heures.

** La demi-vie a été établie en tenant compte de l'accumulation du produit en fonction d'un schéma posologique donné.*

Après administration intraveineuse de 400 microgrammes d'aclidinium radiomarqué à des sujets sains, environ 1% de la dose a été excrété dans l'urine sous forme de bromure d'aclidinium non modifié. Jusqu'à 65 % de la dose a été éliminée sous forme de métabolites dans l'urine et jusqu'à 33 % sous forme de métabolites dans les matières fécales. Après inhalation de 200 microgrammes et de 400 microgrammes d'aclidinium par des sujets sains ou des sujets atteints de BPCO, l'excrétion urinaire d'aclidinium non modifié était très faible, environ 0,1 % de la dose administrée, ce qui indique que la clairance rénale joue un rôle mineur dans la clairance totale de l'aclidinium du plasma.

La majeure partie d'une dose de formotérol est transformée par métabolisme hépatique, suivi par une élimination rénale. Après inhalation, 6 % à 9 % de la dose de formotérol administrée est excrétée inchangée ou sous forme de conjugués directs du formotérol dans l'urine.

Populations spéciales

Patients âgés

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec l'aclidinium/formotérol chez des patients âgés. Étant donné qu'aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients âgés pour l'aclidinium ou le formotérol, aucun ajustement de dose n'est requis pour l'aclidinium/formotérol chez les patients gériatriques.

Patients insuffisants rénaux et hépatiques

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en ce qui concerne l'utilisation spécifique d'aclidinium/formotérol. Étant donné qu'aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques pour l'aclidinium ou le formotérol, aucun ajustement de dose n'est requis pour l'aclidinium/formotérol.

Ethnie

Après des inhalations répétées de Brimica Genuair 340/12 microgrammes, l'exposition systémique de l'aclidinium et du formotérol, mesurée par l'ASC, est similaire chez les patients Japonais et Caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité sur la reproduction et le développement, avec l'aclidinium et le formotérol, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études non cliniques, des effets toxiques de l'aclidinium sur la reproduction (effets foetotoxiques) et la fertilité (légère diminution du taux de conception, du nombre de corps jaunes et des pertes avant et après l'implantation) n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et sont peu pertinents pour l'utilisation clinique.

Le formotérol a montré une diminution de la fertilité (pertes après implantation) chez le rat, ainsi qu'une diminution de la survie postnatale précoce et du poids de naissance avec une exposition systémique au formotérol élevée. Une légère augmentation de l'incidence de léiomyomes utérins a été observée chez le rat et la souris. Cet effet est considéré comme étant un effet de classe chez les rongeurs après une exposition à long terme à des doses élevées d'agonistes des β_2 -adrénorécepteurs.

Les études non-cliniques étudiant les effets de l'aclidinium/formotérol sur les paramètres cardiovasculaires ont montré une augmentation de la fréquence cardiaque et des arythmies à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et sont peu pertinents pour l'utilisation clinique. Ces effets sont connus pour être des réponses pharmacologiques exagérées observées avec les β_2 -agonistes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

À utiliser dans les 60 jours suivant l'ouverture de l'emballage.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver l'inhalateur Genuair protégé à l'intérieur de l'emballage scellé jusqu'au début de la période d'administration.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur Genuair est un dispositif à composants multiples fait de plastique (polycarbonate, acrylonitrile butadiène styrène, polyoxyméthylène, polytéraphthalate de butylène, polypropylène, polystyrène) et d'acier inoxydable. Il est de couleur blanche avec un compteur de doses intégré et un bouton d'administration de couleur orange. L'embout buccal est couvert d'un capuchon protecteur amovible de couleur orange. L'inhalateur est fourni scellé dans un emballage protecteur en aluminium laminé contenant un sachet dessiccant en gel de silice, placé dans une boîte en carton.

Carton contenant 1 inhalateur de 30 doses.

Carton contenant 1 inhalateur de 60 doses.

Carton contenant 3 inhalateurs de 60 doses chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions d'Utilisation

Avant de commencer :

Instructions à lire avant de commencer l'utilisation de l'inhalateur.

Se familiariser avec les éléments de l'inhalateur Genuair.

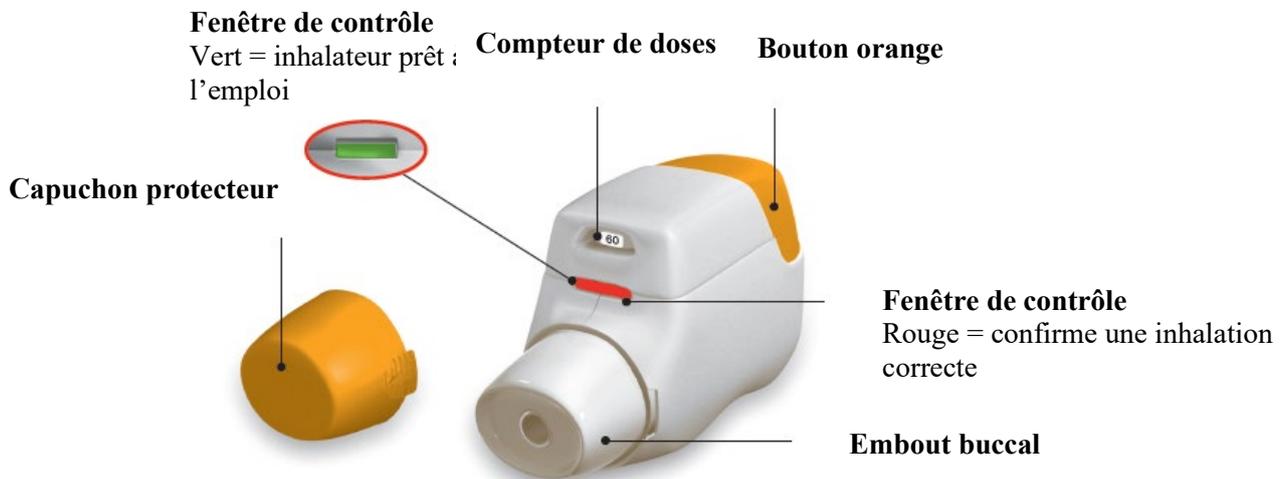


Image A

Avant utilisation :

- Avant la première utilisation, déchirer le sachet scellé et sortir l'inhalateur. Jeter le sachet.
- Ne pas appuyer sur le bouton orange avant que le patient soit prêt à prendre une dose.
- Retirer le capuchon en appuyant légèrement sur les flèches marquées de chaque côté (Image B).

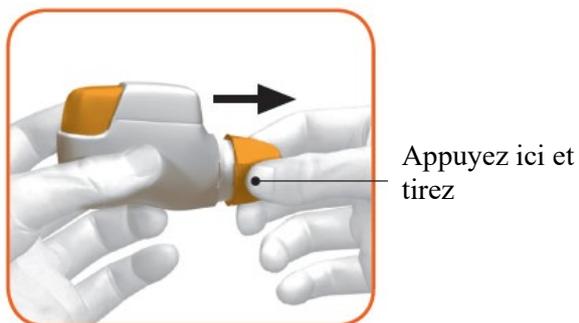


Image B

ETAPE 1 : Préparer votre dose

1.1. Regarder dans l'ouverture de l'embout buccal pour s'assurer que rien ne le bloque (Image C).

1.2. Regardez la fenêtre de contrôle (qui devrait être rouge, Image C).

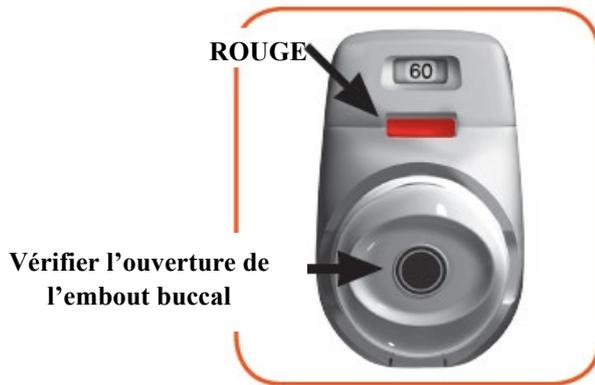


Image C

1.3. Tenir l'inhalateur horizontalement avec l'embout buccal dirigé vers le patient et le bouton orange vers le haut (Image D).



Image D

1.4. Appuyez sur le bouton orange jusqu'en bas pour charger votre dose (Image E).

Lorsque le patient appuie sur le bouton orange jusqu'en bas, la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert.

S'assurer que le bouton orange soit au-dessus. **Ne pas incliner l'inhalateur.**

1.5. Relâchez le bouton orange (Image F).

Le bouton orange doit être relâché pour que l'inhalateur fonctionne correctement.



Image E



Image F

Arrêter et Vérifier les éléments suivants :

1.6. S'assurer que la fenêtre de contrôle est désormais verte (Image G).

Le médicament est prêt à être inhalé.

Se rendre à '**ETAPE 2 : Inhaler le médicament**'



Image G

Que faire si la fenêtre de contrôle est encore rouge après avoir appuyé sur le bouton (Image H).



Image H

La dose n'est pas préparée. **Retournez à 'Étape 1 Préparer votre dose' et répétez les étapes 1.1. et 1.6.**

ETAPE 2 : Inhaler votre médicament

Lire les étapes 2.1. à 2.7. entièrement avant utilisation. Ne pas incliner l'inhalateur.

2.1. Tenir l'inhalateur à distance de la bouche et **expirer complètement**. Ne jamais expirer dans l'inhalateur (Schéma I).

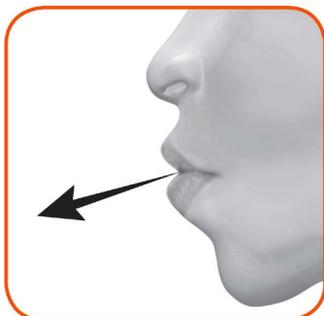


Image I

2.2. Maintenir la tête droite, placer l'embout buccal entre les lèvres et pincer les lèvres fermement autour de l'embout (Image J).

Ne pas maintenir le bouton orange enfoncé lors de l'inhalation.



Image J

2.3. Prendre une **profonde inspiration** par la bouche. Maintenir l'inspiration aussi longtemps que possible.

Un « clic » indiquera que l'inhalation est correcte. Continuer d'inspirer aussi longtemps que possible après avoir entendu le « clic ». Certains patients peuvent ne pas entendre ce « clic ». Utilisez la fenêtre de contrôle pour vérifier que l'inhalation a été réalisée correctement.

2.4. Retirez l'inhalateur de la bouche.

2.5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible.

2.6. Expirer lentement.

Certains patients peuvent avoir une sensation granuleuse en bouche ou un goût légèrement sucré ou amer. Le patient ne doit pas reprendre de dose supplémentaire s'il n'a rien ressenti après avoir inhalé.

S'arrêter et Vérifier :

2.7. S'assurer que la fenêtre de contrôle est désormais rouge (Image K). Cela indique que l'inhalation a été correctement effectuée.



Image K

Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours verte après l'inhalation (Image L).



Image L

Cela signifie que vous n'avez pas inhalé votre médicament correctement. **Revenez à 'ETAPE 2 : Inhaler votre médicament' et répétez les étapes 2.1. à 2.7.**

Si la fenêtre de contrôle ne passe toujours pas au rouge, cela peut être dû au fait que le bouton orange n'a pas été bien relâché avant d'inhaler, ou bien que l'inhalation n'a pas été suffisamment profonde. Si cela se produit, il faut réessayer. Le patient doit s'assurer qu'il a bien relâché le bouton orange et qu'il a expiré complètement. Prendre alors une profonde inhalation à travers l'embout buccal.

Il doit être recommandé au patient de contacter son médecin si la fenêtre de contrôle est toujours verte après plusieurs tentatives.

Replacer le capuchon sur l'embout buccal après chaque utilisation (Image M), afin d'éviter une contamination de l'inhalateur par de la poussière ou d'autres éléments. En cas de perte du capuchon protecteur, l'inhalateur doit être jeté.

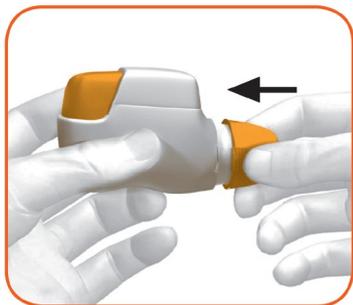


Image M

Informations complémentaires :

Que faire en cas de préparation d'une dose non prévue ?

Conserver l'inhalateur avec le capuchon protecteur en place jusqu'au moment d'inhaler le médicament, retirer ensuite le capuchon et commencer à l'étape 1.6.

Comment fonctionne l'indicateur de doses ?

- L'indicateur de doses montre le nombre total de doses restant dans l'inhalateur (Image N).
- A la première utilisation, chaque inhalateur contient au moins 60 doses, ou au moins 30 doses, en fonction de la taille du conditionnement.

A chaque fois qu'une dose est chargée en appuyant sur le bouton orange, l'indicateur de doses se rapproche du nombre suivant (50, 40, 30, 20, 10 ou 0).

Quand changer d'inhalateur ?

L'inhalateur doit être changé :

- si l'inhalateur semble endommagé ou si le capuchon de l'embout buccal est perdu, ou
- lorsqu'une **bande rouge** apparaît sur l'indicateur de doses, ce qui signifie que l'on s'approche de la dernière dose (Image N), ou
- que l'inhalateur est vide (Image O).

Le compteur de doses descend doucement de 60 à 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Image N

Comment savoir que l'inhalateur est vide ?

Quand le bouton orange ne retournera pas entièrement en position haute et sera bloqué dans une position intermédiaire, la dernière aura été atteinte (Image O). Même si le bouton orange est bloqué, la dernière dose pourra toujours être inhalée. Après cela, l'inhalateur ne pourra plus être réutilisé et il faudra donc utiliser un nouvel inhalateur.



Image O

Comment nettoyer l'inhalateur ?

Ne JAMAIS utiliser d'eau pour nettoyer l'inhalateur, car cela pourrait détériorer le médicament.

Pour nettoyer l'inhalateur, essayer simplement l'extérieur de l'embout buccal à l'aide d'un mouchoir sec ou d'une serviette en papier.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/963/001
EU/1/14/963/002
EU/1/14/963/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2014
Date du dernier renouvellement : 23 Août 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brimica Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes poudre pour inhalation
aclidinium/fumarate de formotérol dihydraté

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque dose délivrée contient 396 microgrammes de bromure d'aclidinium (équivalent à 340 microgrammes d'aclidinium) et 11,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Lactose
Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation
1 inhalateur contenant 30 doses
1 inhalateur contenant 60 doses
3 inhalateurs contenant 60 doses chacun

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice de l'emballage avant utilisation.
Voie inhalée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 60 jours suivant l'ouverture de l'emballage.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver l'inhalateur Genuair protégé à l'intérieur de l'emballage scellé jusqu'au début de la période d'administration.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Pays-Bas

Covis (Covis logo)

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/964/001 1 inhalateur contenant 60 doses
EU/1/14/964/002 3 inhalateurs contenant 60 doses chacun
EU/1/14/964/003 1 inhalateur contenant 30 doses

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

brimica genuair

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE- DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

EMBALLAGE EN ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brimica Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes poudre pour inhalation
aclidinium/fumarate de formotérol dihydraté

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Covis (Covis logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 60 jours suivant l'ouverture de l'emballage.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Conserver l'inhalateur Genuair protégé à l'intérieur de l'emballage scellé jusqu'au début de la
période d'administration.

[flèche] Déchirer ici

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE L'INHALATEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Brimica Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes poudre pour inhalation
aclidinium/fumarate de formotérol dihydraté
Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser dans les 60 jours suivant l'ouverture de l'emballage.
EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 doses
60 doses

6. AUTRES

Covis (Covis logo)

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Brimica Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes poudre pour inhalation Aclidinium/Fumarate de formotérol dihydraté

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Brimica Genuair et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Brimica Genuair
3. Comment utiliser Brimica Genuair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Brimica Genuair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

Instructions d'Utilisation

1. Qu'est-ce que Brimica Genuair et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Brimica Genuair

Ce médicament contient deux substances actives appelées aclidinium et fumarate de formotérol dihydraté. Les deux appartiennent à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Les bronchodilatateurs relaxent les muscles de vos voies respiratoires, ce qui leur permet de s'ouvrir plus largement et vous aide à respirer plus facilement. L'inhalateur Genuair libère les substances actives directement dans vos poumons lorsque vous inspirez.

Dans quel cas Brimica Genuair est-il utilisé

Brimica Genuair est utilisé pour les patients adultes qui ont des difficultés à respirer en raison d'une maladie pulmonaire dénommée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), dans laquelle les voies respiratoires et les alvéoles dans les poumons deviennent lésés ou bloqués. En ouvrant les voies respiratoires, le médicament aide à soulager les symptômes tels que l'essoufflement. L'utilisation régulière de Brimica Genuair réduira les effets de la BPCO sur votre vie quotidienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Brimica Genuair

N'utilisez jamais Brimica Genuair:

- si vous êtes allergique à l'aclidinium, au fumarate de formotérol dihydraté, au lactose, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listé en rubrique 6)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Brimica Genuair, si vous présentez l'un(e) des pathologies/symptômes suivant(e)s :

- Si vous avez de l'asthme. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'asthme.
- Si vous avez des problèmes cardiaques.
- Si vous souffrez d'épilepsie.
- Si vous avez des problèmes de thyroïde (thyrotoxicose).

- Si vous présentez une tumeur dans une de vos glandes surrénales (phéochromocytome).
- Si vous avez des difficultés à uriner ou des problèmes dus à une hypertrophie de la prostate.
- Si vous souffrez d'une maladie oculaire dénommée glaucome à angle fermé, qui entraîne une pression élevée dans l'œil.

Arrêtez de prendre Brimica Genuair et demandez immédiatement un avis médical si l'une des situations suivantes se présente :

- Si vous avez une soudaine sensation d'oppression dans la poitrine, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après l'utilisation de ce médicament (voir rubrique 4).

Brimica Genuair est utilisé en traitement continu (à long terme) de la BPCO. Vous ne devez pas utiliser ce médicament pour traiter une crise, un essoufflement ou une respiration sifflante survenant subitement.

Si vos symptômes habituels de BPCO (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s'améliorent pas ou s'aggravent durant l'utilisation de Brimica Genuair, vous devez continuer à l'utiliser, mais consultez votre médecin dès que possible au cas où vous auriez besoin d'un autre médicament.

Si vous voyez des halos lumineux ou des images colorées, souffrez de douleur ou de gêne oculaire ou souffrez d'une vision trouble temporaire, consultez votre médecin dès que possible.

La sécheresse buccale a été observée avec des médicaments tels que Brimica Genuair. À long terme, la sécheresse buccale peut être associée à des caries dentaires, il est donc important de faire attention à votre hygiène buccale.

Enfants et adolescents

Brimica Genuair n'est pas destiné à une utilisation chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Brimica Genuair

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Si vous utilisez Brimica Genuair avec certains autres médicaments, l'effet de Brimica Genuair ou des autres médicaments peut être altéré.

Informez votre médecin si vous utilisez :

- Tout médicament qui pourrait être similaire à Brimica Genuair pour traiter les difficultés respiratoires.
- Des médicaments diminuant la quantité de potassium dans votre sang. Ils comprennent :
 - les corticostéroïdes que vous prenez oralement (comme la prednisolone),
 - les diurétiques (tels que le furosémide ou l'hydrochlorothiazide),
 - certains médicaments utilisés pour traiter des pathologies respiratoires (tels que la théophylline).
- Des médicaments appelés bêtabloquants qui pourraient être utilisés pour traiter une tension artérielle élevée ou d'autres problèmes cardiaques (tels que l'aténolol ou le propranolol) ou traiter un glaucome (tels que le timolol).
- Des médicaments qui peuvent causer un type de changement dans l'activité électrique de votre cœur dénommé allongement de l'intervalle QT (observé sur un électrocardiogramme). Ces médicaments comprennent les médicaments pour le traitement de :
 - la dépression (tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques),
 - les infections bactériennes (tels que l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine),
 - les réactions allergiques (antihistaminiques).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser Brimica Genuair si vous êtes enceinte ou si vous allaitez sauf si votre médecin vous le prescrit.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Brimica Genuair affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Chez certains patients, ce médicament peut provoquer une vision trouble ou des étourdissements. Si vous présentez l'un de ces effets secondaires, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vos étourdissements aient disparu ou que votre vision soit redevenue normale.

Brimica Genuair contient du lactose

Ce médicament contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Brimica Genuair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est d'une inhalation le matin et d'une inhalation le soir.
- Vous pouvez utiliser Brimica Genuair à tout moment avant ou après la prise d'aliments ou de boisson.
- Les effets de Brimica Genuair durent 12 heures ; en conséquence, vous devez essayer d'utiliser votre inhalateur Brimica Genuair à la même heure tous les matins et tous les soirs. Ceci afin qu'il y ait toujours suffisamment de médicament dans votre corps pour vous aider à respirer plus facilement tout au long du jour et de la nuit. Prendre votre médicament à horaire régulier vous aidera également à vous souvenir de l'utiliser.
- La dose recommandée peut être utilisée chez les patients âgés et chez les patients présentant des problèmes rénaux ou hépatiques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.
- Brimica Genuair s'administre par voie inhalée.
- **Instructions d'utilisation** : Consulter le paragraphe « Instructions d'Utilisation » à la fin de cette notice pour des instructions sur la façon d'utiliser l'inhalateur Genuair. Si vous ne savez pas bien comment utiliser Brimica Genuair, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

La BPCO est une pathologie à long terme ; en conséquence, il est recommandé d'utiliser Brimica Genuair au long cours. Ce médicament doit être utilisé tous les jours, deux fois par jour, et pas uniquement en cas de survenue de problèmes respiratoires ou d'autres symptômes de la BPCO.

Si vous avez utilisé plus de Brimica Genuair que vous n'auriez dû

Si vous pensez que vous avez utilisé plus de Brimica Genuair que vous n'auriez dû, vous êtes susceptible de ressentir certains de ses effets secondaires, tels qu'une vision trouble, la bouche sèche, une envie de vomir, des tremblements, des céphalées, des palpitations ou une élévation de la tension artérielle, vous devez alors immédiatement contacter votre médecin ou vous rendre au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez l'emballage de Brimica Genuair. Des soins médicaux peuvent s'avérer nécessaires.

Si vous oubliez d'utiliser Brimica Genuair

Si vous oubliez une dose de Brimica Genuair, prenez-la le plus tôt possible et prenez la dose suivante à l'horaire habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Brimica Genuair

Ce médicament est destiné à une utilisation à long terme. Si vous souhaitez arrêter ce traitement, parlez-en d'abord à votre médecin car vos symptômes pourraient s'aggraver.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez d'utiliser le médicament et contactez immédiatement votre médecin dès la survenue_:

- d'un gonflement du visage, de la gorge, des lèvres ou de la langue (avec ou sans difficulté à respirer ou avaler), d'une éruption cutanée sévère avec des démangeaisons (urticair) ; il peut s'agir de symptômes d'une réaction allergique. La fréquence de cette réaction ne peut être estimée sur la base des données disponibles.
- d'une oppression thoracique, d'une toux, d'une respiration sifflante ou d'un essoufflement immédiatement après l'utilisation du médicament. Il peut s'agir d'un "bronchospasme paradoxal", qui est une contraction excessive et prolongée des muscles entourant les bronches immédiatement après un traitement contenant un bronchodilatateur. Cette réaction peut rarement se produire (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).

Certains effets secondaires peuvent être graves : si vous ressentez l'un de ces effets secondaires, informez immédiatement votre médecin.

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Faiblesse musculaire, contractions et/ou fréquence cardiaque anormale, car il peut s'agir de signes d'une diminution de potassium dans votre sang
- Fatigue, augmentation de la soif et/ou besoin d'uriner plus fréquemment que d'habitude, car il peut s'agir de signes d'une augmentation de la quantité de sucre dans votre sang.
- Palpitations, car il peut s'agir d'un signe de battements cardiaques inhabituellement rapides ou d'une fréquence cardiaque anormale.

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Sensation d'oppression dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après l'utilisation de ce médicament.
- Difficulté soudaine à respirer ou avaler, gonflement de la langue, de la gorge, des lèvres ou du visage, éruption cutanée et/ou démangeaisons, il peut s'agir de signes d'une réaction allergique

D'autres effets secondaires peuvent se manifester lors de l'utilisation de Brimica Genuair :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Combinaison d'un mal de gorge et d'un écoulement nasal ; il peut s'agir de signes de nasopharyngite
- Céphalée
- Miction douloureuse et/ou fréquente ; il peut s'agir de signes d'infection urinaire
- Toux
- Diarrhée
- Un nez bouché, qui coule ou congestionné et/ou une douleur ou une sensation d'oppression dans les joues et le front ; il peut s'agir de symptômes de sinusite
- Étourdissements
- Crampes musculaires
- Nausée (mal au cœur)

- Troubles du sommeil
- Sécheresse buccale
- Douleur musculaire
- Abscesses (infection) dans les tissus à la base d'une dent
- Augmentation des taux d'une protéine trouvée dans les muscles, dénommée créatine phosphokinase
- Tremblements
- Anxiété

Peu fréquents

- Accélération du rythme cardiaque (tachycardie)
- Battements de cœur anormaux ou irréguliers (arythmies cardiaques)
- Douleur thoracique ou sensation d'oppression dans la poitrine (angine de poitrine)
- Vision trouble
- Modifications du son de la voix (dysphonie)
- Difficulté à uriner ou sensation que la vessie n'a pas été entièrement vidée (rétention urinaire)
- Tracé cardiaque anormal (prolongation de l'intervalle QT) entraînant potentiellement une fréquence cardiaque anormale
- Déformation du goût (dysgueusie)
- Irritation de la gorge
- Inflammation dans la bouche (stomatite)
- Élévation de la tension artérielle
- Agitation
- Éruption cutanée
- Démangeaison de la peau

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Brimica Genuair

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de l'inhalateur, du carton et de l'emballage de l'inhalateur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Conserver l'inhalateur Genuair protégé à l'intérieur de l'emballage scellé jusqu'au début de la période d'administration.

À utiliser dans les 60 jours suivant l'ouverture de l'emballage.

N'utilisez pas Brimica Genuair si vous remarquez que l'emballage extérieur est endommagé ou présente des signes visibles de détérioration.

Une fois que vous avez pris la dernière dose, cet inhalateur doit être éliminé. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brimica Genuair

- Les substances actives sont l'aclidinium et le fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose délivrée (à la sortie de l'embout buccal) contient 396 microgrammes de bromure d'aclidinium (équivalent à 340 microgrammes d'aclidinium) et 11,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (voir en fin de rubrique 2 « Brimica contient du lactose » pour plus d'informations).
- L'autre composant est le lactose monohydraté.

Qu'est-ce que Brimica Genuair et contenu de l'emballage extérieur

Brimica Genuair est une poudre pour inhalation blanche ou quasi-blanche.

L'inhalateur Genuair est un dispositif de couleur blanche muni d'un compteur de doses intégré et un bouton d'administration de couleur orange. L'embout buccal est couvert d'un capuchon protecteur amovible de couleur orange. Il est fourni dans un emballage de protection en aluminium scellé contenant un sachet dessiccant. Après avoir retiré l'inhalateur de l'emballage, l'emballage et le sachet dessiccant doivent être jetés.

Présentations fournies :

Carton contenant 1 inhalateur de 30 doses.

Carton contenant 1 inhalateur de 60 doses.

Carton contenant 3 inhalateurs de 60 doses chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Pays-Bas

Fabricant :

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Deutschland

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Italia

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

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Latvija

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

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Österreich

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'Utilisation

Cette rubrique contient des informations sur la façon d'utiliser votre inhalateur Genuair. Il est important que vous lisiez ces informations car le fonctionnement de Genuair peut être différent de celui des autres inhalateurs que vous avez utilisé auparavant. Si vous avez des questions sur la façon d'utiliser votre inhalateur, veuillez demander de l'aide à votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère.

Ces Instructions d'Utilisation se divisent en plusieurs rubriques :

- Pour commencer
- Etape 1 : Préparer votre dose
- Etape 2 : Inhaler votre médicament
- Informations complémentaires

Pour commencer

Lisez ces Instructions d'Utilisation avant de commencer à utiliser votre inhalateur.

Familiarisez-vous avec les éléments de votre inhalateur Genuair.

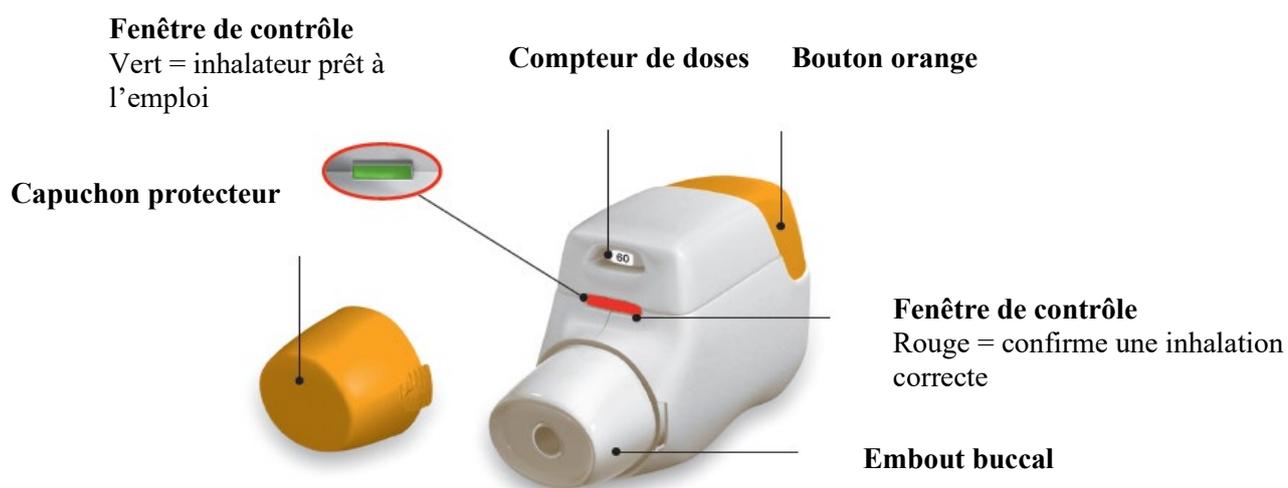


Image A

Avant utilisation :

- Avant la première utilisation, déchirer le sachet scellé et sortir l'inhalateur. Jeter le sachet.
- Ne pas appuyer sur le bouton orange avant que le patient soit prêt à prendre une dose.
- Retirer le capuchon en appuyant légèrement sur les flèches marquées de chaque côté (Image B).

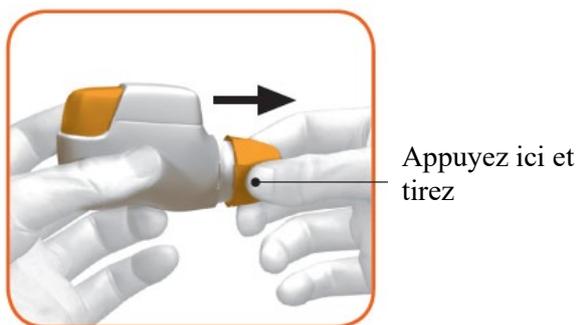


Image B

ETAPE 1 : Préparer votre dose

1.1. Regarder dans l'ouverture de l'embout buccal pour s'assurer que rien ne le bloque (Image C).

1.2. Regardez la fenêtre de contrôle (qui devrait être rouge, Image C).

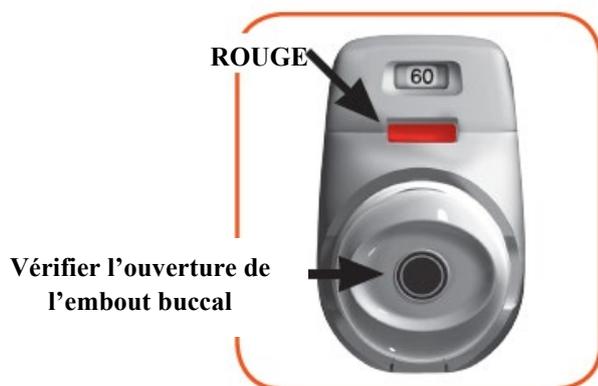


Image C

1.3. Tenir l'inhalateur horizontalement avec l'embout buccal dirigé vers le patient et le bouton orange vers le haut (Image D).



Image D

1.4. Appuyez sur le bouton orange jusqu'en bas pour charger votre dose (Image E).

Lorsque le patient appuie sur le bouton orange jusqu'en bas, la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert.

S'assurer que le bouton orange soit au-dessus. **Ne pas incliner l'inhalateur.**

1.5. Relâchez le bouton orange (Image F).

Le bouton orange doit être relâché pour que l'inhalateur fonctionne correctement.



Image E



Image F

Arrêter et Vérifier les éléments suivants :

1.6. S'assurer que la fenêtre de contrôle est désormais verte (Image G).

Le médicament est prêt à être inhalé.

Se rendre à '**ETAPE 2 : Inhaler le médicament**'



Image G

Que faire si la fenêtre de contrôle est encore rouge après avoir appuyé sur le bouton (Image H).



Image H

La dose n'est pas préparée. **Retournez à 'Etape 1 Préparer votre dose' et répétez les étapes 1.1. et 1.6.**

ETAPE 2 : Inhaler votre médicament

Lire les étapes 2.1. à 2.7. entièrement avant utilisation. Ne pas incliner l'inhalateur.

2.1. Tenir l'inhalateur à distance de la bouche et **expirer complètement**. Ne jamais expirer dans l'inhalateur (Schéma I).



Image I

2.2. Maintenir la tête droite, placer l'embout buccal entre les lèvres et pincer les lèvres fermement autour de l'embout (Image J).

Ne pas maintenir le bouton orange enfoncé lors de l'inhalation.



Image J

2.3. Prendre une **profonde inspiration** par la bouche. Maintenir l'inspiration aussi longtemps que possible.

Un « clic » indiquera que l'inhalation est correcte. Continuer d'inspirer aussi longtemps que possible après avoir entendu le « clic ». Certains patients peuvent ne pas entendre ce « clic ». Utilisez la fenêtre de contrôle pour vérifier que l'inhalation a été réalisée correctement.

2.4. Retirez l'inhalateur de la bouche.

2.5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible.

2.6. Expirer lentement.

Certains patients peuvent avoir une sensation granuleuse en bouche ou un goût légèrement sucré ou amer. Le patient ne doit pas reprendre de dose supplémentaire s'il n'a rien ressenti après avoir inhalé.

S'arrêter et Vérifier :

2.7. S'assurer que la fenêtre de contrôle est désormais rouge (Image K). Cela indique que l'inhalation a été correctement effectuée.



Image K

Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours verte après l'inhalation (Image L).



Image L

Cela signifie que vous n'avez pas inhalé votre médicament correctement. **Revenez à 'ETAPE 2 : Inhaler votre médicament' et répétez les étapes 2.1. à 2.7.**

Si la fenêtre de contrôle ne passe toujours pas au rouge, cela peut être dû au fait que le bouton orange n'a pas été bien relâché avant d'inhaler, ou bien que l'inhalation n'a pas été suffisamment profonde. Si cela se produit, il faut réessayer. Le patient doit s'assurer qu'il a bien relâché le bouton orange et qu'il a expiré complètement. Prendre alors une profonde inhalation à travers l'embout buccal.

Il doit être recommandé au patient de contacter son médecin si la fenêtre de contrôle est toujours verte après plusieurs tentatives.

Replacer le capuchon sur l'embout buccal après chaque utilisation (Image M), afin d'éviter une contamination de l'inhalateur par de la poussière ou d'autres éléments. En cas de perte du capuchon protecteur, l'inhalateur doit être jeté.

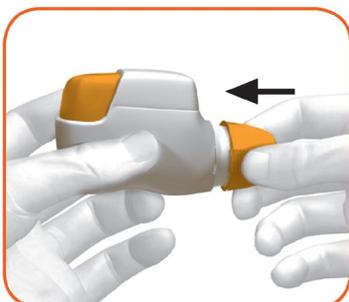


Image M

Informations complémentaires

Que faire en cas de préparation d'une dose non prévue ?

Conserver l'inhalateur avec le capuchon protecteur en place jusqu'au moment d'inhaler le médicament, retirer ensuite le capuchon et commencer à l'étape 1.6.

Comment fonctionne l'indicateur de doses ?

- L'indicateur de doses montre le nombre total de doses restant dans l'inhalateur (Image N).
- A la première utilisation, chaque inhalateur contient au moins 60 doses, ou au moins 30 doses, en fonction de la taille du conditionnement.

A chaque fois qu'une dose est chargée en appuyant sur le bouton orange, l'indicateur de doses se rapproche du nombre suivant (50, 40, 30, 20, 10 ou 0).

Quand changer d'inhalateur ?

L'inhalateur doit être changé :

- si l'inhalateur semble endommagé ou si le capuchon de l'embout buccal est perdu, ou
- lorsqu'une **bande rouge** apparaît sur l'indicateur de doses, ce qui signifie que l'on s'approche de la dernière dose (Image N), ou
- que l'inhalateur est vide (Image O).

Le compteur de doses descend doucement de 60 à 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Image N

Comment savoir que l'inhalateur est vide ?

Quand le bouton orange ne retournera pas entièrement en position haute et sera bloqué dans une position intermédiaire, la dernière aura été atteinte (Image O). Même si le bouton orange est bloqué, la dernière dose pourra toujours être inhalée. Après cela, l'inhalateur ne pourra plus être réutilisé et il faudra donc utiliser un nouvel inhalateur.



Image O

Comment nettoyer l'inhalateur ?

Ne JAMAIS utiliser d'eau pour nettoyer l'inhalateur, car cela pourrait détériorer le médicament.

Pour nettoyer l'inhalateur, essayer simplement l'extérieur de l'embout buccal à l'aide d'un mouchoir sec ou d'une serviette en papier.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES
TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le rapport final de l'étude PASS non interventionnelle imposée pour le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Les résultats de l'étude montrent que l'acélinium augmente le risque d'arythmies cardiaques et de fibrillation atriale comparativement aux agonistes bêta-2 de longue durée d'action (LABA) et aux autres antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA). De plus, les résultats montrent également que l'association à dose fixe d'acélinium et de formotérol augmente le risque d'arythmies cardiaques et de fibrillation atriale comparativement aux LABA et aux autres associations LAMA/LABA. Par conséquent, compte tenu des données disponibles concernant le rapport final de l'étude PASS, le PRAC considère que des modifications des informations sur le produit sont justifiées.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude pour le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque de ce(s) médicament(s) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus soient modifiés.