

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Bretaris Genuair 322 mikrograma, prašak inhalata

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka isporučena doza (doza oslobođena iz nastavka za usta) sadrži 375 µg aklidinijeva bromida što odgovara 322 µg aklidinija. To odgovara odmjernoj dozi od 400 µg aklidinijeva bromida, odnosno 343 µg aklidinija.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka isporučena doza sadrži približno 12 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak inhalata.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak u bijelom inhalatoru s ugrađenim pokazivačem doze i zelenim gumbom za doziranje.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Bretaris Genuair je indiciran u terapiji održavanja bronhodilatacije za ublažavanje bronhoopstruktivnih simptoma, u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Preporučena doza je jedna inhalacija od 322 mikrograma aklidinija dvaput dnevno.

Ako se jedna doza propusti, drugu dozu treba uzeti što prije. Međutim, ako je gotovo došlo vrijeme za sljedeću dozu, propuštenu dozu treba preskočiti.

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu za starije bolesnike (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu za bolesnike s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu za bolesnike s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Bretaris Genuair u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) u indikaciji KOPB-a.

#### Način primjene

Za primjenu inhalacijom.

Bolesnike treba podučiti kako ispravno primijeniti lijek jer inhalator Genuair možda radi drugačije od inhalatora koje su bolesnici prije koristili. Važno je bolesnicima napomenuti da pažljivo pročitaju upute za uporabu navedene u uputi o lijeku, koja se nalazi u pakiranju svakog inhalatora..

Za upute za uporabu vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aklidinijev bromid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Paradoksalni bronhospazam:

Primjena lijeka Bretaris Genuair može uzrokovati paradoksalni bronhospazam. Ako dođe do toga, liječenje lijekom Bretaris Genuair treba prekinuti i razmotriti uzimanje drugih lijekova.

##### Pogoršanje bolesti:

Aklidinijev bromid se primjenjuje za održavanje bronhodilatacije i ne smije se koristiti za ublažavanje akutnih epizoda bronhospazma, tj. kao lijek za brzo ublažavanje simptoma. Ako za vrijeme liječenja aklidinijevim bromidom dođe do promjene intenziteta KOPB-a te bolesnik treba dodatni lijek za brzo ublažavanje simptoma, potrebno je ponovno procijeniti stanje bolesnika i način njegovog liječenja.

##### Kardiovaskularni učinci:

Nakon primjene lijeka Bretaris Genuair opažene su srčane aritmije, uključujući fibrilaciju atrija i paroksizmalnu tahikardiju (vidjeti dio 4.8). Stoga lijek Bretaris Genuair treba primjenjivati uz oprez u bolesnika sa srčanim aritmijama i onih s anamnezom srčanih aritmija ili faktorima rizika za srčane aritmije.

Ograničeno je iskustvo s primjenom u bolesnika s istodobnim kardiovaskularnim bolestima u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Antikolinergički mehanizam djelovanja mogao bi utjecati na ta stanja.

##### Antikolinergičko djelovanje:

Suha usta, koja su često zabilježena uz antikolinergičko liječenje, dugoročno mogu biti povezana sa zubnim karijesom.

U skladu sa svojim antikolinergičkim djelovanjem, aklidinijev bromid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa simptomatskom hiperplazijom prostate, opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura ili glaukomom uskog kuta (iako je vrlo mala vjerojatnost izravnog kontakta lijeka s očima).

##### Pomoćne tvari:

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena aklidinijeva bromida s drugim antikolinergicima nije ispitana i ne preporučuje se.

Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcije lijekova *in vivo*, aklidinijev bromid za inhalaciju koristio se istodobno s drugim lijekovima za KOPB uključujući simpatomimetičke bronhodilatatore, metilksantine, te oralne i inhalacijske steroide bez kliničkih dokaza o interakciji lijekova.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da se ne očekuju interakcije aklidinijeva bromida ili metabolita aklidinijeva bromida u terapijskim dozama s djelatnim tvarima koje su supstrati P-glikoproteina (P-gp) ili djelatnim tvarima koje se metaboliziraju putem citokroma P450 (CYP 450) i esterazama (vidjeti dio 5.2).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni aklidinijeva bromida u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su fetotoksičnost samo pri puno višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinijevom bromidu kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Aklidinijev bromid treba koristiti tijekom trudnoće samo ako je očekivana korist veća od potencijalnih rizika.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aklidinijev bromid/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje manjih količina aklidinijeva bromida/metabolita u mlijeko. Rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja lijekom Bretaris Genuair uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Ispitivanja na štakorima su pokazala blago smanjenu plodnost pri puno višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinijevom bromidu u ljudi (vidjeti dio 5.3). Smatra se malo vjerojatnim da će aklidinijev bromid davan u preporučenoj dozi utjecati na plodnost ljudi.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aklidinijev bromid malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pojava glavobolje, omaglice ili zamagljenog vida nakon primjene aklidinijevog bromida (vidjeti dio 4.8) može utjecati na sposobnost upravljanja vozilom ili rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka Bretaris Genuair bile su glavobolja (6,6%) i nazofaringitis (5,5%).

### Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava u nastavku temelji se na grubim stopama incidencije (tj. događajima koji se pripisuju lijeku Bretaris Genuair), zabilježenih s Bretaris Genuair 322 µg (636 bolesnika) u združenoj analizi jednog 6-mjesečnog i dva 3-mjesečna randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja ili na rezultatima ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet.

U placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 1791 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om liječena lijekom Bretaris Genuair tijekom razdoblja do 36 mjeseci nisu utvrđene nikakve druge nuspojave.

Učestalost nuspojava definira je prema kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\,000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1\,000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava | Preporučeni izraz      | Učestalost  |
|---------------------------------|------------------------|-------------|
| Infekcije i infestacije         | Sinusitis              | Često       |
|                                 | Nazofaringitis         | Često       |
| Poremećaji imunološkog sustava  | Preosjetljivost        | Rijetko     |
|                                 | Angioedem              | Nepoznato   |
|                                 | Anafilaktička reakcija | Nepoznato   |
| Poremećaji živčanog sustava     | Glavobolja             | Često       |
|                                 | Omaglica               | Manje često |

|                                                 |                                                                             |             |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Poremećaji oka                                  | Zamagljen vid                                                               | Manje često |
| Srčani poremećaji                               | Srčane aritmije, uključujući fibrilaciju atriya i paroksizmalnu tahikardiju | Manje često |
|                                                 | Tahikardija                                                                 | Manje često |
|                                                 | Palpitacije                                                                 | Manje često |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | Kašalj                                                                      | Često       |
|                                                 | Disfonija                                                                   | Manje često |
| Poremećaji probavnog sustava                    | Proljev                                                                     | Često       |
|                                                 | Mučnina                                                                     | Često       |
|                                                 | Suha usta                                                                   | Manje često |
|                                                 | Stomatitis                                                                  | Manje često |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva               | Osip                                                                        | Manje često |
|                                                 | Svrbež                                                                      | Manje često |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava          | Retencija mokraće                                                           | Manje često |

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## 4.9 Predoziranje

Visoke doze aklidinijeva bromida mogu dovesti do antikolinergičkih znakova i simptoma. Međutim, jednostruke inhalirane doze do 6000 µg aklidinijeva bromida davane su zdravim ispitanicima bez sistemskih antikolinergičkih nuspojava. Osim toga nisu zabilježene klinički značajne nuspojave nakon doze do 800 µg aklidinijeva bromida koja se u zdravih ispitanika primjenjivala dvaput dnevno tijekom 7 dana.

Akutno trovanje nehotičnim gutanjem aklidinijeva bromida malo je vjerojatno zbog njegove slabe oralne bioraspoloživosti i mehanizma doziranja udisanjem putem Genuair inhalatora.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, antikolinergici; ATK oznaka: R03BB05.

#### Mehanizam djelovanja

Aklidinijev bromid je kompetitivni, selektivni antagonist muskarinskih receptora (poznat i pod nazivom antikolinergik), s duljim vremenom vezanja na M<sub>3</sub> nego na M<sub>2</sub> receptorima. M<sub>3</sub> receptori sudjeluju u kontrakciji glatkih mišića dišnih puteva. Inhalirani aklidinijev bromid djeluje lokalno u plućima kao antagonist M<sub>3</sub> receptora glatkih mišića dišnih puteva i izaziva bronhodilataciju. Neklinička ispitivanja *in vitro* i *in vivo* s aklidinijem pokazala su brzu, o dozi ovisnu i dugotrajnu inhibiciju bronhokonstrikcije izazvane acetilkolinom. Aklidinijev bromid brzo se razgrađuje u plazmi, te je stoga razina sistemskih antikolinergičkih nuspojava niska.

#### Farmakodinamički učinci

U klinička ispitivanjima djelotvornosti Bretaris Genuair pokazao je klinički značajna poboljšanja plućne funkcije (mjereno forsiranim izdisajnim volumenom u prvoj sekundi [FEV<sub>1</sub>]) tijekom 12 sati nakon jutarnje i večernje primjene, koja su bila vidljiva u roku od 30 minuta nakon prve doze

(povećanje od početne vrijednosti za 124-133 mL). Maksimalna bronhodilatacija postignuta je unutar 1-3 sata nakon doziranja uz srednju vrijednost vršnog poboljšanja FEV<sub>1</sub> u odnosu na početnu vrijednost od 227-268 ml u stanju dinamičke ravnoteže.

#### *Elektrofiziologija srca*

Nisu zabilježeni učinci na QT interval (korigiran bilo metodom Fridericia ili Bazett ili individualno) kod primjene aklidinijeva bromida (200 µg ili 800 µg) jednom dnevno tijekom 3 dana zdravim ispitanicima tijekom cijelog QT ispitivanja.

Osim toga, 24-satnim Holter motrenjem nakon 3 mjeseca liječenja 336 bolesnika (od kojih je 164 primalo Bretaris Genuair od 322 µg dvaput dnevno), nisu zabilježeni značajni učinci lijeka Bretaris Genuair na srčani ritam.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Faza III kliničkog programa razvoja lijeka Bretaris Genuair uključivala je 269 bolesnika liječenih Bretaris Genuairom od 322 µg dvaput dnevno u jednom 6-mjesečnom randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju i 190 bolesnika liječenih Bretaris Genuairom od 322 µg dvaput dnevno u jednom 3-mjesečnom randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju. Djelotvornost je procijenjena mjerenjem funkcije pluća i simptomatskim ishodima poput nedostatka zraka, zdravstvenog stanja specifičnog za bolest, uzimanja lijeka za brzo ublažavanje simptoma i pojave egzacerbacija. U dugotrajnom ispitivanju sigurnosti primjene, Bretaris Genuair se pokazao djelotvornim u bronhodilataciji kod primjene u razdoblju duljem od 1 godine.

#### *Bronhodilatacija*

U 6-mjesečnom ispitivanju, bolesnici koji su primali Bretaris Genuair od 322 µg dvaput dnevno imali su kliničko značajno poboljšanje funkcije pluća (mjereno s FEV<sub>1</sub>). Maksimalni bronhodilatatori učinci bili su vidljivi od prvog dana i održali su se tijekom 6-mjesečnog razdoblja. Nakon 6 mjeseci liječenja, srednje poboljšanje FEV<sub>1</sub> mjenog prije jutarnje doze (najniža koncentracija lijeka) u usporedbi s placebo bilo je 128 ml (95% CI=85-170; p<0,0001).

Slična opažanja zabilježena su s lijekom Bretaris Genuair u 3-mjesečnom ispitivanju.

#### *Zdravstveno stanje povezano s bolešću i smanjenje simptoma*

Bretaris Genuair je doveo do klinički značajnog poboljšanja simptoma nedostatka zraka (procijenjeno pomoću Prijelaznog indeksa dispneje [eng. Transition Dyspnoea Index, TDI]) i zdravstvenog stanja povezanog s bolešću (procijenjenog pomoću St. George's respiratornog upitnika; eng. St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Tablica u nastavku prikazuje ublažavanje simptoma postignuto nakon 6 mjeseci liječenja Bretaris Genuairom.

| Varijabla                                             | Liječenje        |         | Poboljšanje u odnosu na placebo                  | p-vrijednost |
|-------------------------------------------------------|------------------|---------|--------------------------------------------------|--------------|
|                                                       | Bretaris Genuair | Placebo |                                                  |              |
| TDI                                                   |                  |         |                                                  |              |
| Postotak bolesnika koji su postigli MCID <sup>a</sup> | 56,9             | 45,5    | 1,68-struko <sup>c</sup> povećanje vjerojatnosti | 0,004        |
| Srednja promjena od početne vrijednosti               | 1,9              | 0,9     | 1,0 jedinica                                     | <0,001       |
| SGRQ                                                  |                  |         |                                                  |              |
| Postotak bolesnika koji su postigli MCID <sup>b</sup> | 57,3             | 41,0    | 1,87-struko <sup>c</sup> povećanje vjerojatnosti | <0,001       |
| Srednja promjena od početne vrijednosti               | -7,4             | -2,8    | - 4,6 jedinica                                   | <0,0001      |

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

b MCID promjena od najmanje - 4 jedinice u SGRQ.

c Omjer izgleda, povećanje vjerojatnosti postizanja MCID u usporedbi s placebo.

Bolesnici liječeni Bretaris Genuairom trebali su manje lijeka za brzo ublažavanje simptoma od bolesnika liječenih placebo (smanjenje od 0,95 potisaka dnevno nakon 6 mjeseci [ $p=0,005$ ]). Bretaris Genuair također je poboljšao dnevne simptome KOPB-a (dispneja, kašalj i stvaranje sputuma) noćne i ranojutarnje simptome.

Združena analiza djelotvornosti 6-mjesečnih i 3-mjesečnih placebo kontroliranih ispitivanja pokazala je statistički značajno smanjenje stope umjerenih do teških egzacerbacija (koje zahtijevaju liječenje antibioticima ili kortikosteroidima ili rezultiraju hospitalizacijama) uz aklidinijski od 322  $\mu\text{g}$  dvaput dnevno u usporedbi s placebo (stopa po bolesniku godišnje: 0,31 naspram 0,44;  $p=0,0149$ ).

#### *Ispitivanje dugoročne sigurnosti i djelotvornosti tijekom razdoblja do 3 godine*

Učinak aklidinijske bromida na nastup velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) ocjenjivao se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama provedenom u 3630 odraslih bolesnika u dobi između 40 i 91 godine starosti s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om, koji su liječeni do 36 mjeseci. Među ispitanicima je njih 58,7% bilo muškog spola, a 90,7% bijele rase, dok je srednja vrijednost FEV<sub>1</sub> nakon primjene bronhodilatatora iznosila 47,9% predviđene vrijednosti, a srednja vrijednost rezultata upitnika za ocjenu KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) 20,7. Svi su bolesnici u anamnezi imali kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu bolest i/ili značajne faktore kardiovaskularnog rizika. Nadalje, 59,8% bolesnika imalo je najmanje jednu egzacerbaciju KOPB-a unutar posljednjih 12 mjeseci nakon probirnog posjeta. Približno 48% uključenih bolesnika u anamnezi je imalo najmanje 1 dokumentiran kardiovaskularni događaj: cerebrovaskularnu bolest (13,1%), bolest koronarnih arterija (35,4%), perifernu vaskularnu bolest ili klaudikaciju (13,6%).

Ispitivanje je imalo dizajn vođen događajima, a prekinuto je nakon što je opažen dovoljan broj MACE događaja za primarnu analizu sigurnosti. Bolesnici su nakon nastupa MACE događaja prekinuli liječenje i ušli u razdoblje praćenja nakon liječenja, koje je bilo dio ispitivanja. Ispitivanje je prema ocjeni ispitivača završilo 70,7% bolesnika. Medijan trajanja liječenja iznosio je 1,1 godinu u skupini liječenoj lijekom Bretaris Genuair, a 1 godinu u onoj koja je primala placebo. Medijan trajanja sudjelovanja u ispitivanju iznosio je približno 1,4 godine u skupini liječenoj lijekom Bretaris Genuair te 1,3 godine u skupini koja je primala placebo.

Primarna mjera ishoda za sigurnost bilo je vrijeme do prvog nastupa MACE događaja, koji se definirao kao bilo koji od sljedećih potvrđenih događaja: smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda (IM) ili ishemijski moždani udar bez smrtnog ishoda. Udio bolesnika s najmanje jednim MACE događajem iznosio je 3,85% u skupini liječenoj aklidinijskim bromidom naspram 4,23% u skupini koja je primala placebo. Bretaris Genuair nije povećao rizik od MACE događaja u bolesnika s KOPB-om u odnosu na placebo kada se primjenjivao kao dodatak postojećoj osnovnoj terapiji (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR]: 0,89; 95% CI: 0,64; 1,23). Gornja granica intervala pouzdanosti nije uključivala unaprijed definiranu marginu rizika od 1,8.

Godišnja stopa umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a po bolesniku tijekom prvih godinu dana liječenja ocjenjivala se kao primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju. U bolesnika liječenih lijekom Bretaris Genuair zabilježeno je statistički značajno smanjenje za 22% u odnosu na placebo (omjer stopa [engl. *rate ratio*, RR]: 0,78; 95% CI: 0,68 - 0,89;  $p < 0,001$ ). Uz to, Bretaris Genuair omogućio je statistički značajno smanjenje stope hospitalizacija zbog egzacerbacija KOPB-a tijekom prve godine liječenja za 35% u usporedbi s placebo (RR: 0,65; 95% CI: 0,48 - 0,89;  $p=0,006$ ).

U skupini liječenoj lijekom Bretaris Genuair zabilježeno je statistički značajno dulje vrijeme do prve umjerene ili teške egzacerbacije tijekom liječenja u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Među bolesnicima iz skupine liječene aklidinijskim bromidom zabilježeno je relativno smanjenje rizika od egzacerbacije za 18% (HR: 0,82; 95% CI [0,73 - 0,92],  $p < 0,001$ ).

#### *Tolerancija fizičkog napora*

U trojednom, ukriženom, randomiziranom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju, primjena Bretaris Genuaira bila je povezana sa statistički značajnim poboljšanjem u vremenu izdržanog fizičkog

napora od 58 sekundi, u usporedbi s placebom (95% CI=9-108;  $p=0,021$ ; vrijednost prije početka liječenja: 486 sekundi). Bretaris Genuair statistički je značajno smanjio hiperinflaciju pluća u mirovanju (funkcionalni rezidualni kapacitet [FRC]=0,197 l [95% CI=0,321, 0,072;  $p=0,002$ ]; rezidualni volumen [RV]=0,238 l [95% CI=0,396, 0,079;  $p=0,004$ ]) te je također poboljšao najniži inspiracijski kapacitet (za 0,078 l; 95% CI=0,01, 0,145;  $p=0,025$ ) i smanjio dispneju tijekom vježbanja (Borgova ljestvica) (za 0,63 jedinica na Borgovoj ljestvici; 95% CI=1,11, 0,14;  $p=0,012$ ).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s Bretaris Genuairom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za KOPB (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Aklidinijev bromid brzo se apsorbira iz pluća, uz postizanje maksimalne koncentracije u plazmi unutar 5 minuta od inhalacije u zdravih ispitanika, te uobičajeno unutar prvih 15 minuta kod KOPB bolesnika. Udio inhalirane doze koja dospije u krvotok kao nepromijenjeni aklidinij je vrlo niska - niža od 5%.

Vršne koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute nakon inhaliranja suhog praška kod KOPB bolesnika, u dozi od 400 µg aklidinijeva bromida bile su približno 224 pg/ml. Razine u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su unutar sedam dana od početka doziranja dvaput dnevno.

#### Distribucija

Ukupno taloženje aklidinijeva bromida u pluća, inhaliranog putem Genuair inhalatora, bilo je prosječno oko 30% odmjerne doze.

Vežanje aklidinijeva bromida za proteine plazme određeno *in vitro* najvjerojatnije odgovara vežanju metabolita za proteine plazme zbog brze hidrolize aklidinijeva bromida u plazmi; vežanje na proteine plazme bilo je 87% za metabolit karboksilne kiseline i 15% za alkoholni metabolit. Glavni protein plazme koji veže aklidinijev bromid je albumin.

#### Biotransformacija

Aklidinijev bromid se brzo i opsežno hidrolizira na svoje farmakološki neaktivne metabolite, derivate alkohola i karboksilne kiseline. Do hidrolize dolazi i kemijskim (neenzimatskim) putem i enzimatskim putem s esterazama, pri čemu je butirilkolinesteraza glavna humana esteraza uključena u hidrolizu. Razine kiselninskog metabolita u plazmi su oko 100 puta više od alkoholnog metabolita i nepromijenjene djelatne tvari nakon inhalacije.

Nakon taloženja u plućima ili nakon gutanja aklidinijev bromid prolazi opsežnu sistemsku i predsistemsku hidrolizu što za posljedicu ima nisku apsolutnu bioraspoloživost inhaliranog aklidinijeva bromida (<5%).

Biotransformacija preko enzima CYP450 ima manju ulogu u ukupnom metaboličkom klirensu aklidinijeva bromida.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da aklidinijev bromid u terapijskoj dozi ili njegovi metaboliti ne inhibiraju i ne induciraju bilo koji citokromni enzimi P450 (CYP450) i ne inhibiraju esteraze (karboksilesterazu, acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu). Ispitivanja *in vitro* su pokazala da aklidinijev bromid i metaboliti aklidinijeva bromida nisu supstrati ni inhibitori P-glikoproteina.

#### Eliminacija

Nakon inhalacije doze od 400 µg dvaput dnevno, u bolesnika sa KOPB-om, terminalno poluvrijeme eliminacije aklidinijeva bromida je približno 14 sati, dok je efektivno poluvrijeme približno 10 sati.

Nakon intravenske primjene 400 µg radioobilježenog aklidinijeva bromida kod zdravih ispitanika, oko 1% doze se izlučilo u urin kao nepromijenjeni aklidinijev bromid. Do 65% doze bilo je uklonjeno u obliku metabolita u urinu i do 33% u obliku metabolita u stolici.

Nakon što su zdravi ispitanici ili KOPB bolesnici udisali 200 µg i 400 µg aklidinijeva bromida, izlučivanje nepromijenjenog aklidinija mokraćom bilo je vrlo nisko, tj. oko 0,1% primijenjene doze, ukazujući da bubrežni klirens ima malu ulogu u ukupnom klirensu aklidinija iz plazme.

#### Linearnost/nelinearnost

Aklidinijev bromid je, u terapijskom rasponu doza, pokazao linearnu farmakokinetiku i farmakokinetičke osobine neovisne o vremenu.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Čini se da su farmakokinetička svojstva aklidinijeva bromida u bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om slična u bolesnika u dobi 40-59 godina i u bolesnika u dobi  $\geq 70$  godina. Stoga za starije KOPB bolesnike nije potrebna prilagodba doze.

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenom jetrom. Kako se aklidinijev bromid metabolizira uglavnom kemijskim i enzimatskim cijepanjem u plazmi, vrlo je mala vjerojatnost promjene sistemske izloženosti aklidinijevom bromidu zbog oštećenja jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu za KOPB bolesnike s oštećenom jetrom.

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Nisu primijećene značajne farmakokinetičke razlike između ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i ispitanika s oštećenjem bubrega. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu niti provoditi dodatno praćenje KOPB bolesnika s oštećenjem bubrega.

##### *Rasa*

Zabilježeno je da je sistemska izloženost aklidinijevu bromidu, nakon ponovljenih inhalacija slična u Japanaca i bijelaca.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Budući da aklidinijev bromid djeluje lokalno u plućima i brzo se razgrađuje u plazmi, nema direktne povezanosti između farmakokinetike i farmakodinamike.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U nekliničkim ispitivanjima, obzirom na kardiovaskularne parametre (povišena frekvencija srca u pasa), reproduktivnu toksičnost (fetotoksični učinci) i plodnost (blago smanjenje stope začeća, broja žutih tijela, te pred- i postimplantacijskih gubitaka) zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje se smatraju dovoljno iznad maksimalne izloženosti u ljudi ukazujući na mali značaj za kliničku primjenu.

Niska toksičnost zabilježena u nekliničkim ispitivanjima toksičnosti dijelom je posljedica brzog metabolizma aklidinijeva bromida u plazmi te nedostatka značajne farmakološke aktivnosti glavnih metabolita. Granice sigurnosti za sistemska izloženost kod ljudi pri dozi od 400 µg dvaput dnevno u odnosu na najviše doze koje ne uzrokuju štetan učinak u tim je ispitivanjima imala raspon od 7 do 73 puta.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja vrećice.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Inhalator čuvati u vrećici do početka primjene lijeka.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalator je naprava koja se sastoji od više dijelova, izrađena od polikarbonata, akrilonitril-butadien-stirena, polioksimetilena, poliester-butilen-tereftalata, polipropilena, polistirena i nehrđajućeg čelika. Bijele je boje s ugrađenim pokazivačem doze i zelenim gumbom za doziranje. Nastavak za usta pokriven je zelenom zaštitnom kapicom koja se može skidati. Inhalator se isporučuje u plastičnoj laminarnoj vrećici, u kartonskoj kutiji.

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 30 doza.

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 60 doza.

Kutija koja sadrži 3 inhalatora sa po 60 doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

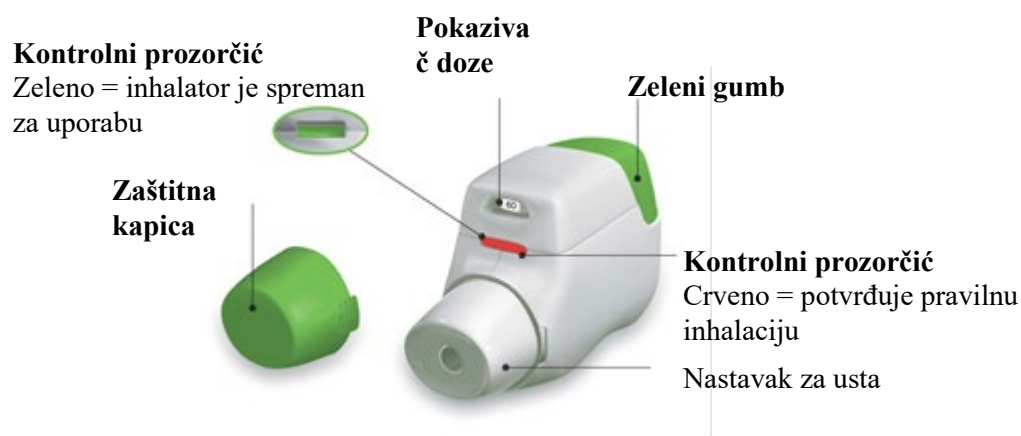
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### Upute za uporabu

##### Početak

**Pročitajte ove upute za uporabu prije nego što počnete primjenjivati lijek.**

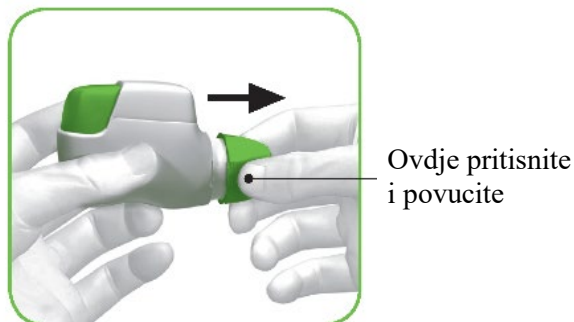
Upoznajte se s dijelovima inhalatora Genuair.



## Slika A

### Prije uporabe:

- a) Prije prve uporabe otvorite zatvorenu vrećicu i izvadite inhalator. Bacite vrećicu.
- b) Nemojte pritisnuti zeleni gumb dok ne budete spremni primijeniti dozu.
- c) Da biste skinuli kapicu, lagano pritisnite strelice na njezinim bočnim stranama i povucite kapicu (Slika B).



Slika B

### 1. KORAK: Pripremite dozu

- 1.1 Pogledajte kroz otvor nastavka za usta i uvjerite se da ga ništa ne blokira (Slika C).
- 1.2 Pogledajte kontrolni prozorčić (mora biti crven, Slika C).



Slika C

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



Slika D

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

Kada pritisnete gumb do kraja, boja kontrolnog prozorčića mijenja se iz crvene u zelenu.

Zeleni gumb mora biti okrenut prema gore. **Nemojte nagnjati inhalator.**

1.5 Otpustite zeleni gumb (Slika F).

Obavezno otpustite zeleni gumb da bi inhalator mogao pravilno raditi.



Slika E



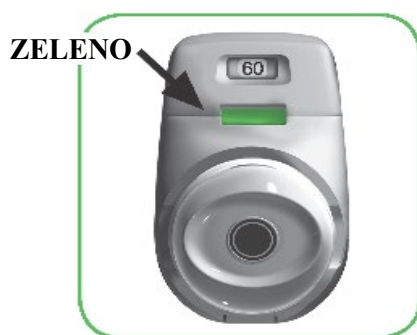
Slika F

**Stanite i provjerite:**

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

Vaš je lijek spreman za inhalaciju.

Prijeđite na '2. KORAK: Inhalirajte lijek'.



Slika G

**Što učiniti ako je kontrolni prozorčić crven i nakon što ste pritisnuli gumb (Slika H).**



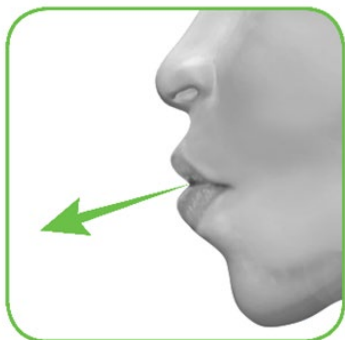
Slika H

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

## 2. KORAK: Inhalirajte lijek

Prije primjene u cijelosti 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 obujmite usnama (Slika J).

**Nemojte pritiskati zeleni gumb dok inhalirate lijek.**



**Slika J**

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

'Klik' će Vam dati do znanja da pravilno inhalirate lijek. Nakon što čujete 'klik' nastavite udisati što dulje možete. Neki bolesnici možda neće čuti 'klik'. Pogledajte kontrolni prozorčić kako biste bili sigurni da ste pravilno inhalirali lijek.

2.4 Izvadite inhalator iz usta.

2.5 Zadržite dah koliko god možete.

2.6 Odmaknite inhalator i polako izdahnite.

Neki će bolesnici možda osjetiti znatost ili slatkast ili gorkast okus u ustima. Čak i ako nakon inhaliranja ne osjetite ništa od toga, nemojte primijeniti još jednu dozu.

## Stanite i provjerite:

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



Slika K

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

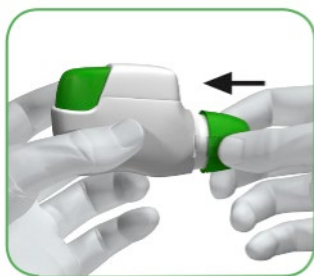


Slika L

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

Ako kontrolni prozorčić ni tada ne postane crven, možda ste zaboravili otpustiti zeleni gumb prije inhalacije ili možda niste dovoljno snažno udahnuli. U tom slučaju pokušajte ponovno. Obavezno otpustite zeleni gumb i potpuno izdahnite. Zatim udahnite snažno i duboko kroz nastavak za usta. **Obratite se svom liječniku ako je nakon nekoliko pokušaja kontrolni prozorčić i dalje zelene boje.**

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



Slika M

## Dodatne informacije

### Što učiniti ako slučajno pripremite dozu?

Držite zaštitnu kapicu na inhalatoru dok ne dođe vrijeme za inhaliranje lijeka, 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 uporabi sadrži 60 doza ili 30 doza, ovisno o veličini pakiranja.

Svaki put kad pripremite dozu pritiskom na zeleni gumb, pokazivač doze malo se pomakne prema sljedećem broju (50, 40, 30, 20, 10 ili 0).

### Kada trebate nabaviti novi inhalator?

Novi inhalator trebate nabaviti:

- ako inhalator koji imate izgleda oštećeno ili ako izgubite kapicu
- 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 zeleni gumb ne želi vratiti u početni položaj, već se zaključa u srednjem položaju, došli ste do zadnje doze (Slika O). Iako je zeleni gumb zaključan u srednjem položaju, ipak možete inhalirati zadnju dozu. Nakon toga više ne možete koristiti taj inhalator, već trebate početi koristiti novi.



**Slika O**

### Kako čistiti inhalator?

NIKADA nemojte čistiti inhalator vodom jer to može oštetiti lijek.

Ako želite očistiti inhalator, jednostavno obrišite vanjski dio nastavka za usta suhom krpom ili papirnatim ručnikom.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2017.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bretaris Genuair 322 mikrograma, prašak inhalata  
aklidinij (aklidinijev bromid)

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka odmjerna doza sadrži 375 mikrograma aklidinijeve bromida što odgovara 322 mikrograma aklidiinja.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: laktozu

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 inhalator koji sadrži 30 doza  
1 inhalalator koji sadrži 60 doza  
3 inhalatora koji sadrže po 60 doza

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu u dišne putove

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja vrećice.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Genuair inhalator čuvajte u vrećici do početka primjene lijeka.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

Covis (Covis logo)

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/781/001 30 doza  
EU/1/12/781/002 60 doza  
EU/1/12/781/003 3 inhalatora od kojih svaki sadrži 60 doza

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

bretaris genuair

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica na inhalatoru**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Bretaris Genuair od 322 µg, prašak inhalata  
aklidiinij (aklidiinijev bromid)  
Za primjenu u dišne puteve

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja vrećice.

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

30 doza  
60 doza

**6. DRUGO**

Covis (Covis logo)

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

### **Bretaris Genuair 322 mikrograma, prašak inhalata aklidinij (aklidinijev bromid)**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Bretaris Genuair i za što se koristi
  2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bretaris Genuair
  3. Kako primjenjivati Bretaris Genuair
  4. Moguće nuspojave
  5. Kako čuvati Bretaris Genuair
  6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Upute za uporabu

### **1. Što je Bretaris Genuair i za što se koristi**

#### **Što je Bretaris Genuair**

Djelatna tvar lijeka Bretaris Genuair je aklidinijev bromid koji spada u skupinu lijekova pod nazivom bronhodilatatori. Bronhodilatatori opuštaju dišne puteve i na taj način pomažu malim dišnim putevima da ostanu otvoreni. Bretaris Genuair je inhalator suhog praška koji koristi Vaše disanje za dostavu lijeka izravno u Vaša pluća. To olakšava disanje oboljelima od kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

#### **Za što se koristi Bretaris Genuair**

Bretaris Genuair se koristi za pomoć pri otvaranju dišnih puteva i ublažavanje simptoma KOPB-a, ozbiljne, dugotrajne plućne bolesti koju karakterizira otežano disanje. Redovito uzimanje lijeka Bretaris Genuair može Vam pomoći kad osjećate nedostatak zraka povezan s bolešću te tako pomoći smanjiti učinke bolesti na svakodnevni život i broj epizoda razbuktavanja bolesti (višednevnog pogoršanja simptoma KOPB-a).

### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bretaris Genuair**

#### **Nemojte primjenjivati Bretaris Genuair**

- ako ste alergični na aklidinijev bromid ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

#### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Bretaris Genuair.

- ako imate problema sa srcem.
- ako vidite krugove (halo) oko svjetla ili obojene slike (glaukom).
- ako imate povećanu prostatu, probleme s mokrenjem ili zastoj mokraće u mokraćnom mjehuru.

Bretaris Genuair se koristi u terapiji održavanja i ne smije se koristiti za liječenje iznenadnog napadaja nedostatka zraka ili piskanja. Ako se simptomi KOPB-a (nedostatak zraka, piskanje, kašalj) ne poboljšaju ili se pogoršaju, trebate se što prije obratiti svom liječniku za savjet.

Suha usta, zabilježena uz lijekove poput Bretaris Genuair mogu nakon dugotrajnog uzimanja lijeka biti povezani sa zubnim karijesom. Stoga molimo nemojte zaboraviti voditi računa o higijeni usta.

Prekinite s uzimanjem Bretaris Genuair i odmah zatražite liječničku pomoć:

- ako osjetite pritisak u prsima, kašalj, piskanje ili nedostatak zraka neposredno nakon uzimanja lijeka. To mogu biti znakovi stanja zvanog bronhospazam.

### **Djeca i adolescenti**

Bretaris Genuair nije namijenjen djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Bretaris Genuair**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ako ste nedavno uzimali ili ako biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako ste uzimali ili uzimate slične lijekove za probleme s disanjem, kao što su lijekovi koji sadrže tiotropij, ipratropij. Ako niste sigurni, pitajte svojeg liječnika ili ljekarnika. Ne preporučuje se uzimanje Bretaris Genuair uz ove lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete uzimati Bretaris Genuair ako ste trudni ili dojite, osim ako to ne odredi Vaš liječnik.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Bretaris Genuair malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati glavobolju, omaglicu ili zamagljen vid. Ako imate bilo koju od ovih nuspojava nemojte voziti niti upravljati strojevima dok glavobolja ili osjećaj omaglice ne prestane, a Vaš vid se vrati u normalu.

### **Bretaris Genuair sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako primjenjivati Bretaris Genuair**

Uvijek uzmite lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna inhalacija dvaput na dan, ujutro i navečer.

Učinci Bretaris Genuair traju 12 sati; stoga nastojte koristiti Bretaris Genuair uvijek u isto vrijeme ujutro odnosno navečer. Tako osiguravate da u Vašem tijelu uvijek ima dovoljna količina lijeka koja Vam olakšava disanje tijekom dana i noći. To će Vam također pomoći da ga se sjetite uzeti.

Preporučenu dozu mogu koristiti stariji bolesnici i bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu.

KOPB je dugotrajna bolest; stoga se preporučuje koristiti lijek Bretaris Genuair svakodnevno, dvaput na dan, a ne samo kada se pojave problemi s disanjem ili drugi simptomi KOPB-a.

### **Način primjene**

Lijek se primjenjuje u dišne puteve.

Za upute kako koristiti Genuair inhalator pogledajte Upute za uporabu. Ako niste sigurni kako koristiti lijek Bretaris Genuair, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Lijek Bretaris Genuair možete koristiti u bilo koje vrijeme prije ili nakon hrane ili pića.

#### **Ako primijenite više lijeka Bretaris Genuair nego što ste trebali**

Ako mislite da ste možda primijenili više lijeka Bretaris Genuair nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Bretaris Genuair**

Ako zaboravite dozu Bretaris Genuair, inhalirajte dozu čim se sjetite. Međutim, ako je gotovo došlo vrijeme za sljedeću dozu, propuštenu dozu treba preskočiti.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete primjenjivati Bretaris Genuair**

Ovaj lijek je za dugotrajnu uporabu. Ako želite prekinuti liječenje, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom, jer se Vaši simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije mogu se javiti rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba). Prestanite uzimati lijek i odmah kontaktirajte liječnika ako Vam se pojavi oticanje lica, grla, usana ili jezika (sa ili bez otežanog disanja ili gutanja), omaglica ili nesvjestica, ubrzan puls ili ako Vam se na koži pojave crvene izbočine koje izazivaju svrbe (koprivnjača), jer to mogu biti simptomi alergijske reakcije.

Tijekom uporabe Bretaris Genuair mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Glavobolja
- Upala sinusa (sinusitis)
- Obična prehlada (nazofaringitis)
- Kašalj
- Proljev
- Mučnina

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Omaglica
- Suha usta
- Upala usta (stomatitis)
- Promuklost (disfonija)
- Ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- Osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- Poremećeni ili nepravilni otkucaji srca (srčane aritmije)
- Otežano mokrenje (zastoj mokraće)
- Zamagljen vid
- Osip
- Svrbež kože

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Bretaris Genuair**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici inhalatora i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte inhalator u vrećici do početka primjene lijeka.

Upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja vrećice.

Ovaj lijek ne smijete upotrijebiti ako primijetite da je pakovanje oštećeno ili su vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nakon uzimanja zadnje doze, inhalator treba zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Bretaris Genuair sadrži**

- Djelatna tvar je aklidinijev bromid. Svaka odmjerna doza sadrži 375 mikrograma aklidinijeva bromida što odgovara 322 mikrograma aklidinija.
- Pomoćna tvar je laktoza hidrat. (pogledajte dio 2. „Bretaris Genuair sadrži laktozu“)

### **Kako Bretaris Genuair izgleda i sadržaj pakiranja**

Bretaris Genuair je bijel ili gotovo bijeli prašak.

Genuair inhalator je bijele boje s ugrađenim pokazivačem doze i zelenim gumbom za doziranje.

Nastavak za usta pokriven je zelenom zaštitnom kapicom koja se može skidati. Isporučuje se u plastičnoj vrećici.

Veličine pakiranja:

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 30 doza.

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 60 doza.

Kutija koja sadrži 3 inhalatora sa po 60 doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Nizozemska

### **Proizvođač**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**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**

Covis Pharma Europe B.V.  
Tel: 1800937485

**Ísland**

Covis Pharma Europe B.V.  
Sími: 8007279

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**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

**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

**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

**Ova je uputa zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Upute za uporabu

Ovaj dio sadrži upute o tome kako koristiti inhalator Genuair. Važno je da pročitate ove informacije jer Genuair možda radi drugačije nego inhalatori koje ste prije koristili. Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako koristiti inhalator, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

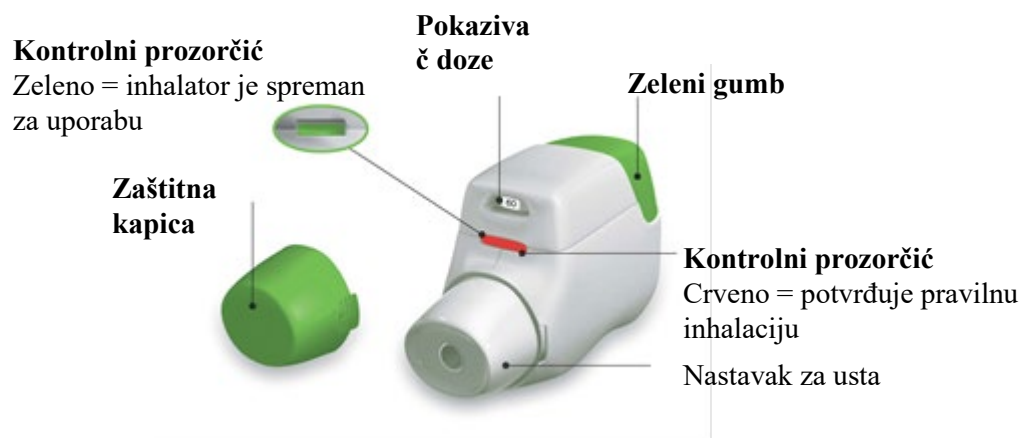
Upute za uporabu podijeljene su na sljedeće dijelove:

- Početak
- 1. korak: Pripremite dozu
- 2. korak: Inhalirajte lijek
- Dodatne informacije

### Početak

**Pročitajte ove upute za uporabu prije nego što počnete primjenjivati lijek.**

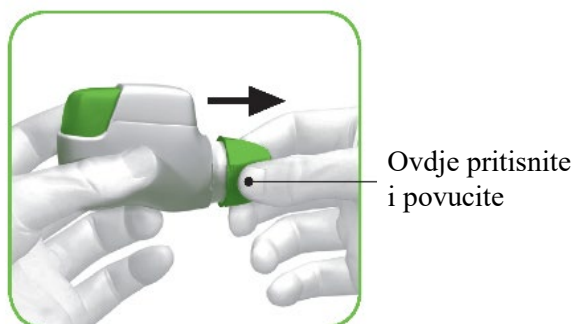
Upoznajte se s dijelovima inhalatora Genuair.



**Slika A**

### Prije uporabe:

- Prije prve uporabe otvorite zatvorenu vrećicu i izvadite inhalator. Bacite vrećicu.
- Nemojte pritisnuti zeleni gumb dok ne budete spremni primijeniti dozu.
- Da biste skinuli kapicu, lagano pritisnite strelice na njezinim bočnim stranama i povucite kapicu (Slika B).



**Slika B**

## **1. KORAK: Pripremite dozu**

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

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



**Slika C**

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



**Slika D**

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

Kada pritisnete gumb do kraja, boja kontrolnog prozorčića mijenja se iz crvene u zelenu.

Zeleni gumb mora biti okrenut prema gore. **Nemojte nagnjati inhalator.**

1.5 Otpustite zeleni gumb (Slika F).

Obavezno otpustite zeleni gumb da bi inhalator mogao pravilno raditi.



Slika E



Slika F

**Stanite i provjerite:**

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

Vaš je lijek spreman za inhalaciju.

Prijeđite na '2. KORAK: Inhalirajte lijek'.



Slika G

**Što učiniti ako je kontrolni prozorčić crven i nakon što ste pritisnuli gumb (Slika H).**



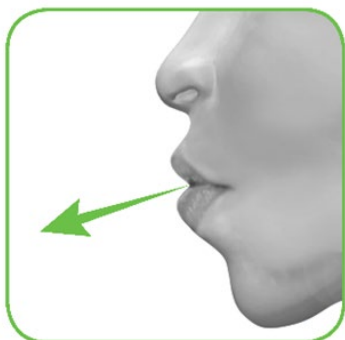
Slika H

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

## 2. KORAK: Inhalirajte lijek

Prije primjene u cijelosti 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 obujmite usnama (Slika J).

**Nemojte pritiskati zeleni gumb dok inhalirate lijek.**



**Slika J**

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

‘Klik’ će Vam dati do znanja da pravilno inhalirate lijek. Nakon što čujete ‘klik’ nastavite udisati što dulje možete. Neki bolesnici možda neće čuti ‘klik’. Pogledajte kontrolni prozorčić kako biste bili sigurni da ste pravilno inhalirali lijek.

2.4 Izvadite inhalator iz usta.

2.5 Zadržite dah koliko god možete.

2.6 Odmaknite inhalator i polako izdahnite.

Neki će bolesnici možda osjetiti znatost ili slatkast ili gorkast okus u ustima. Čak i ako nakon inhaliranja ne osjetite ništa od toga, nemojte primijeniti još jednu dozu.

### Stanite i provjerite:

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



Slika K

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

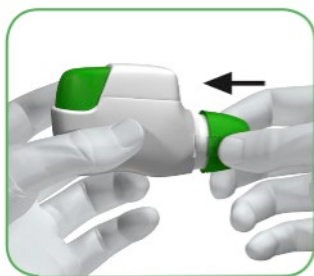


Slika L

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

Ako kontrolni prozorčić ni tada ne postane crven, možda ste zaboravili otpustiti zeleni gumb prije inhalacije ili možda niste dovoljno snažno udahnuli. U tom slučaju pokušajte ponovno. Obavezno otpustite zeleni gumb i potpuno izdahnite. Zatim udahnite snažno i duboko kroz nastavak za usta. **Obratite se svom liječniku ako je nakon nekoliko pokušaja kontrolni prozorčić i dalje zelene boje.**

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



Slika M

## Dodatne informacije

### Što učiniti ako slučajno pripremite dozu?

Držite zaštitnu kapicu na inhalatoru dok ne dođe vrijeme za inhaliranje lijeka, 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 uporabi sadrži 60 doza ili 30 doza, ovisno o veličini pakiranja.
- Svaki put kad pripremite dozu pritiskom na zeleni gumb, pokazivač doze malo se pomakne prema sljedećem broju (50, 40, 30, 20, 10 ili 0).

### Kada trebate nabaviti novi inhalator?

Novi inhalator trebate nabaviti:

- ako inhalator koji imate izgleda oštećeno ili ako izgubite kapicu
- 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 do 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**



**Slika N**

### Kako ćete znati da je inhalator prazan?

Kada se zeleni gumb ne želi vratiti u početni položaj, već se zaključa u srednjem položaju, došli ste do zadnje doze (Slika O). Iako je zeleni gumb zaključan u srednjem položaju, ipak možete inhalirati zadnju dozu. Nakon toga više ne možete koristiti taj inhalator, već trebate početi koristiti novi.



**Slika O**

### Kako čistiti inhalator?

NIKADA nemojte čistiti inhalator vodom jer to može oštetiti lijek.

Ako želite očistiti inhalator, jednostavno obrišite vanjski dio nastavka za usta suhom krpom ili papirnatim ručnikom.

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća zadanog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorisation safety study*, PASS) za gore navedeni(e) lijek(ove), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Rezultati ispitivanja pokazuju da aklidinij povećava rizik od bilo koje srčane aritmije i fibrilacije atrijske u odnosu na dugodjelujuće agoniste beta-2 receptora (LABA) i ostale dugodjelujuće antagoniste muskarinskih receptora (LAMA). Nadalje, rezultati također pokazuju da aklidinij/formoterol u fiksnoj kombinaciji povećavaju rizik od bilo koje srčane aritmije i fibrilacije atrijske u odnosu na LABA i druge kombinacije LAMA/LABA. Stoga, s obzirom na dostupne podatke iz završnog izvješća PASS ispitivanja, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka o rezultatima ispitivanja gore navedenog(ih) lijeka(ova), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika tih lijekova nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP smatra da je potrebno izmijeniti uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet za gore navedeni(e) lijek(ove).