

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Brimica Genuair 340 mikrograma/12 mikrograma, prašak inhalata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna isporučena doza (doza oslobođena iz nastavka za usta) sadrži 396 mikrograma aklidinijeva bromida (što odgovara 340 mikrograma aklidinija) i 11,8 mikrograma formoterolfumarat dihidrata. To odgovara odmjernoj dozi od 400 mikrograma aklidinijeva bromida (što odgovara 343 mikrograma aklidinija) i odmjernoj dozi od 12 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna isporučena doza sadrži približno 11 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 narančastim gumbom za doziranje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Brimica Genuair je indiciran u terapiji održavanja bronhodilatacije za ublažavanje simptoma u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna inhalacija dvaput dnevno.

Ako se propusti jedna doza, potrebno ju je uzeti što je prije moguće i potom sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

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 Brimica Genuair u djece i adolescenata (mladih od 18 godina) za indikaciju 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.

Prije prve uporabe, potrebno je otvoriti zatvorenu vrećicu i izvaditi inhalator. Vrećicu i sredstvo za sušenje treba baciti.

Za upute za uporabu vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili na pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Astma

Brimica Genuair se ne smije koristiti kod astme; nisu provedena klinička ispitivanja primjene Brimica Genuaira kod astme.

Paradoksalni bronhospazam

U kliničkim ispitivanjima nije primijećen paradoksalni bronhospazam s Brimica Genuairom u preporučenoj dozi. Međutim, paradoksalni bronhospazam je primijećen u drugim inhalacijskim terapijama. Ako dođe do toga, liječenje treba prekinuti i razmotriti uzimanje drugih lijekova.

Nije za akutnu primjenu

Brimica Genuair ne smije se koristiti za liječenje akutnih epizoda bronhospazma.

Kardiovaskularni učinci

β_2 -adrenergički agonisti mogu u nekih bolesnika uzrokovati povišenje broja otkucaja i krvnog tlaka, promjene na elektrokardiogramu (EKG-u) kao što su ravnanje T vala, depresija ST segmenta i produljivanje QTc intervala. Ako dođe do takvih učinaka, možda će trebati prekinuti terapiju. β_2 -adrenergički agonisti dugog djelovanja trebaju se oprezno koristiti kod bolesnika s anamnezom produljenja QTc intervala ili poznatim produljenjem QTc intervala ili su liječeni lijekovima koji utječu na QTc interval (vidjeti dio 4.5).

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

Sistemiški učinci

Brimica Genuair treba oprezno koristiti u bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima, konvulzivnim poremećajima, tireotoksikozom i feokromocitomom.

Pri visokim dozama β_2 -adrenergičkih agonista mogu se primijetiti metabolički učinci hiperglikemije i hipokalemije. U kliničkim ispitivanjima faze III, učestalost značajnog povećanja glukoze u krvi s Brimica Genuairom bila je niska (0,1%) i slična placebo. Hipokalijemija je uglavnom prolazna i ne zahtijeva nadomjestak. U bolesnika s teškim KOPB-om, hipokalijemija može biti potencirana hipoksijom i istodobnim liječenjem (vidjeti dio 4.5). Hipokalijemija povećava podložnost srčanim aritmijama.

U skladu s njegovim antikolinergičkim djelovanjem, Brimica Genuair treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa simptomatskom hiperplazijom prostate, retencijom urina ili glaukomom uskog kuta (iako je vrlo mala vjerojatnost izravnog kontakta lijeka s očima). Suha usta, koja su zabilježena uz liječenje antikolinergicima, dugoročno mogu biti povezana sa zubnim karijesom.

Sadržaj laktoze

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

Lijekovi za KOPB

Istodobna primjena Brimica Genuaira s drugim lijekovima koji sadrže antikolinergike i/ili dugodjelujuće β_2 -adrenergičke agoniste nije ispitana i ne preporučuje se.

Iako formalna *in vivo* ispitivanja interakcija lijekova s Brimica Genuairom nisu provedena, on se koristio istodobno s drugim lijekovima za KOPB uključujući kratkodjelujuće β_2 -adrenergičke bronhodilatatore, metilksantine te oralne i inhalacijske steroide bez kliničkih dokaza o interakciji lijekova.

Liječenje hipokalijemije

Istodobno liječenje derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalij može uzrokovati mogući hipokalijemijski učinak β_2 -adrenergičkih agonista, stoga se preporučuje oprez kod njihove istodobne uporabe (vidjeti dio 4.4).

β -adrenergički blokatori

β -adrenergički blokatori mogu oslabiti ili antagonizirati učinke β_2 -adrenergičkih agonista. Ako su β -adrenergički blokatori potrebni (što uključuje kapi za oči), preporučuju se kardioselektivni beta-adrenergički blokatori, iako se i oni trebaju koristiti s oprezom.

Druge farmakodinamičke interakcije

Brimica Genuair s oprezom moraju uzimati bolesnici koji se liječe lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval kao što su inhibitori monoaminooksidaze, triciklički antidepressivi, antihistaminici ili makrolidi zato što djelovanje formoterola, sastavnice Brimica Genuaira, na kardiovaskularni sustav može biti potencirano ovim lijekovima. Lijekovi za koje se zna da produljuju QTc interval povezuju se s povišenim rizikom od ventrikularnih aritmija.

Metaboličke interakcije

In vitro ispitivanja su pokazala da se ne očekuju interakcije aklidinijske ili njegovih metabolita u terapijskoj dozi s lijekovima supstratima P-glikoproteina (P-gp) ili lijekovima koje metaboliziraju enzimi citokroma P450 (CYP450) i esteraze. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski relevantnim koncentracijama (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Brimica Genuaira u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su fetalnu toksičnost samo pri dozama koje su značajno više od maksimalne izloženosti aklidinijske u ljudi te neželjene učinke u ispitivanjima reprodukcije s formoterolom pri vrlo visokim razinama sistemske izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Brimica Genuair se tijekom trudnoće smije koristiti samo ako je očekivana korist veća od potencijalnih rizika.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aklidinijske (i/ili njegovi metaboliti) ili formoterol u majčino mlijeko u ljudi. Kako su ispitivanja na štakorima pokazala izlučivanje manjih količina aklidinijske (i/ili njegovih metabolita) i formoterola u mlijeko, uporaba Brimica Genuaira kod dojilja smije se razmotriti samo ako je korist za ženu veća od bilo kojeg mogućeg rizika za dojenče.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima pokazala su blago smanjenje plodnosti samo pri dozama koje su značajno više od maksimalne izloženosti aklidinijske i formoterolu u ljudi (vidjeti dio 5.3). Usprkos tome, smatra se malo vjerojatnim da će Brimica Genuair davan u preporučenoj dozi utjecati na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brimica Genuair ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pojava zamagljenog vida ili omaglice može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Prikaz sigurnosnog profila zasniva se na iskustvu s Brimica Genuairom i njegovim pojedinačnim sastavnicama.

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo sa sigurnošću Brimica Genuaira obuhvaća izloženost preporučenoj terapijskoj dozi u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci, te iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave povezane s Brimica Genuairom bile su slične onima njegovih pojedinačnih sastavnica. Budući da Brimica Genuair sadrži aklidinij i formoterol, vrsta i težina nuspojava povezanih sa svakom od tih sastavnica može se očekivati i uz Brimica Genuair.

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka Brimica Genuair bile su nazofaringitis (7,9%) i glavobolja (6,8%).

Tablični popis nuspojava

Program kliničkog razvoja Brimica Genuaira proveo se na bolesnicima s umjerenim ili teškim KOPB-om. Ukupno 1222 bolesnika bila su liječena Brimica Genuairom u dozi od 340 mikrograma/12 mikrograma. Učestalosti dodijeljene nuspojavama temelje se na grubim stopama incidencije zabilježenim s Brimica Genuairom u dozi od 340 mikrograma/12 mikrograma u združenoj analizi randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze III u trajanju od najmanje šest mjeseci, ili na iskustvu s pojedinim sastavnicama, ili na rezultatima ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava definirana 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	Nazofaringitis Infekcija urinarnog trakta Sinusitis Absces zuba	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Rijetko
	Angioedem Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija	Manje često
	Hiperglikemija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica Anksioznost	Često
	Agitacija	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Omaglica Tremor	Često
	Disgeuzija	Manje često
Poremećaji oka	Zamagljen vid	Manje često
Srčani poremećaji	Srčane aritmije, uključujući fibrilaciju atrijsku i paroksizmalnu tahikardiju Tahikardija Produljeni QTc interval na elektrokardiogramu Palpitacije Angina pectoris	Manje često
Poremećaji dišnog sustava,	Kašalj	Često

prsišta i sredoprsja	Disfonija Iritacija grla	Manje često
	Bronhospazam, uključujući paradoksalni	Rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Proljev Mučnina Suha usta	Često
	Stomatitis	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Pruritus	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija Mišićni spazam	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Retencija urina	Manje često
Pretrage	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi	Često
	Povišen krvni tlak	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

Podaci o zbrinjavanju predoziranja Brimica Genuaira su ograničeni. Visoke doze Brimica Genuaira mogu dovesti do pretjeranih antikolinergičkih i/ili β_2 -adrenergičkih znakova i simptoma, od kojih su najčešći zamagljen vid, suha usta, mučnina, mišićni spazam, tremor, glavobolja, palpitacije i hipertenzija.

U slučaju predoziranja, primjenu Brimica Genuaira treba prekinuti. Potrebno je uvesti suportivno i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima, ATK oznaka: R03AL05

Mehanizam djelovanja

Brimica Genuair sadrži dva bronhodilatatora: aklidinij je dugodjelujući muskarinski antagonist (također poznat kao antikolinergik), a formoterol je dugodjelujući β_2 -adrenergički agonist. Kombinacija tih tvari s različitim mehanizmima djelovanja rezultira aditivnom djelotvornošću u usporedbi s onom koja se postiže svakom sastavnicom zasebno. Kao posljedica različitih gustoća muskarinskih receptora i β_2 -adrenoceptora u centralnim i perifernim dišnim putovima pluća, muskarinski antagonisti bi trebali biti učinkovitiji u opuštanju centralnih dišnih putova, a β_2 -adrenergički agonisti bi trebali biti učinkovitiji u opuštanju perifernih dišnih putova; opuštanje i centralnih i perifernih dišnih putova kombiniranim liječenjem može doprinijeti pozitivnom učinku na funkciju pluća. Dodatne informacije o ove dvije tvari navedene su u nastavku.

Aklidinij je kompetitivni, selektivni antagonist muskarinskih receptora, s duljim vremenom vezanja na M_3 nego na M_2 receptorima. M_3 receptori sudjeluju u kontrakciji glatkih mišića dišnih putova. Inhalirani aklidinijev bromid djeluje lokalno u plućima kao antagonist M_3 receptora glatkih mišića dišnih putova i izaziva bronhodilataciju. Aklidinij ima dokazane koristi za bolesnike koji imaju KOPB u vidu smanjenja simptoma, poboljšanja u zdravstvenom statusu specifičnom za bolest, smanjenju stopa egzacerbacije i poboljšanju u toleranciji tjelesnog napora. Budući da se aklidinijev bromid brzo razgrađuje u plazmi, razina sistemskih antikolinergičkih nuspojava je niska.

Formoterol je jaki selektivni β_2 -adrenergički agonist. Bronhodilataciju uzrokuje izravno opuštanje glatkih mišića dišnih putova što je posljedica povećanja cikličkog AMP-a kroz aktivaciju adenilat ciklaze. Uz poboljšanje funkcije pluća, formoterol dokazano poboljšava simptome i kvalitetu života bolesnika s KOPB-om.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja djelotvornosti pokazala su da Brimica Genuair pruža klinički značajna poboljšanja plućne funkcije (mjereno forsiranim izdisajnim volumenom u prvoj sekundi [FEV₁]) tijekom 12 sati nakon primjene.

Brimica Genuair pokazao je brzi nastup djelovanja unutar 5 minuta od prve inhalacije u odnosu na placebo ($p < 0,0001$). Nastup djelovanja Brimica Genuaira bio je usporediv s učinkom brzodjelujućeg β_2 -agonista formoterola u dozi od 12 mikrograma. Maksimalni bronhodilatacijski učinak (vršna vrijednost FEV₁) u odnosu na početnu vrijednost postignut je od prvog dana (304 ml) i održavan je tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci (326 ml).

Elektrofiziologija srca

Nisu zabilježeni klinički značajni učinci Brimica Genuaira na EKG parametre (uključujući QT interval) u usporedbi s aklidinijem, formoterolom i placeboom u ispitivanjima faze III u trajanju od 6 do 12 mjeseci provedenim na približno 4000 bolesnika koji su imali KOPB. 24-satnim Holter praćenjem podskupine od 551 bolesnika, od kojih je 114 primalo Brimica Genuair dvaput dnevno, nisu zabilježeni klinički značajni učinci lijeka Brimica Genuair na srčani ritam.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Program kliničkog razvoja faze III uključivao je približno 4000 bolesnika s kliničkom dijagnozom KOPB-a i sastojao se od dva 6-mjesečna randomizirana, placeboom i aktivnim lijekom kontrolirana ispitivanja (ACLIFORM-COPD i AUGMENT), 6-mjesečni nastavak ispitivanja AUGMENT i daljnje 12-mjesečno randomizirano, kontrolirano ispitivanje. Tijekom ovih ispitivanja, bolesnicima je bilo dopušteno nastaviti njihovu stabilnu terapiju inhalacijskim kortikosteroidima, niskim dozama oralnih kortikosteroida, terapiju kisikom (ako je manja od 15 sati dnevno) ili metilksantinima te koristiti salbutamol kao lijek za hitno ublažavanje simptoma.

Djelotvornost je procijenjena mjerenjem funkcije pluća, prema simptomatskim ishodima, zdravstvenom stanju specifičnom za bolest, uzimanju lijeka za hitno ublažavanje simptoma i pojavi

egzacerbacija. U dugoročnim ispitivanjima sigurnosti primjene, Brimica Genuair je bio povezan s održanom djelotvornošću kod primjene u razdoblju duljem od 1 godine bez dokaza o tahifilaksiji.

Učinci na funkciju pluća

Brimica Genuair u dozi od 340/12 mikrograma dvaput dnevno dosljedno je pokazao klinički značajna poboljšanja u funkciji pluća (po procjeni FEV₁, forsiranog vitalnog kapaciteta i inspiratornog kapaciteta) u usporedbi s placebom. U ispitivanjima faze III, klinički značajni bronhodilatacijski učinci vidjeli su se unutar 5 minuta nakon prve doze i bili su održani za vrijeme intervala doziranja. U ispitivanjima faze III koja su trajala šest mjeseci i jednu godinu, učinak je bio održan tijekom vremena.

FEV₁ 1 sat nakon doze i najniži FEV₁ (u usporedbi s aklidinijem u dozi od 400 mikrograma odnosno formoterolom u dozi od 12 mikrograma) definirani su kao koprimarne mjere ishoda u oba 6-mjesečna pivotalna ispitivanja faze III kako bi se dokazali bronhodilatacijski doprinosi formoterola odnosno aklidinija u Brimica Genuairu.

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

Ublažavanje simptoma i korisni učinci na zdravstveno stanje povezano s bolešću

Nedostatak zraka i drugi simptomatski ishodi:

Brimica Genuair je doveo do klinički značajnog poboljšanja simptoma nedostatka zraka (procijenjeno pomoću Prijelaznog indeksa dispneje [engl. *Transition Dyspnoea Index*, TDI]) uz poboljšanje u ukupnom rezultatu TDI nakon 6 mjeseci u usporedbi s placebom od 1,29 jedinica u ispitivanju ACLIFORM-COPD ($p<0,0001$), odnosno od 1,44 jedinice u ispitivanju AUGMENT ($p<0,0001$). Postotci bolesnika sa klinički značajnim poboljšanjem u ukupnom rezultatu TDI (definirano kao porast od najmanje 1 jedinice) bili su veći s Brimica Genuairom nego s placebom u ispitivanju AKLIFORM-COPD (64,8% u usporedbi s 45,5%; $p<0,0001$) i u ispitivanju AUGMENT (58,1% u usporedbi s 36,6%; $p<0,0001$).

Združena analiza ovih dvaju ispitivanja pokazala je da je Brimica Genuair povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem u ukupnom rezultatu TDI u usporedbi s aklidinijem (0,4 jedinice, $p=0,016$) ili formoterolom (0,5 jedinica, $p=0,009$). Uz to, veći postotak bolesnika koji su primali Brimica Genuair odgovorio je klinički značajnim poboljšanjem u ukupnom rezultatu TDI u usporedbi s aklidinijem ili formoterolom (61,9% u usporedbi s 55,7% i 57,0%; $p=0,056$ i $p=0,100$).

Brimica Genuair je poboljšao dnevne simptome KOPB-a kao što su „nedostatak zraka“, „simptomi u prsištu“, „kašalj i ispljuvak“ (procijenjeno prema E-RS ukupnom rezultatu), kao i ukupne noćne i ukupne ranojutarnje simptome, te simptome koji ograničavaju ranojutarnje aktivnosti u usporedbi s placebom, aklidinijem i formoterolom, no poboljšanja nisu uvijek bila statistički značajna. Aklidinij/formoterol nije statistički značajno smanjio prosječni broj noćnih buđenja uzrokovanih KOPB-om u usporedbi s placebom ili formoterolom.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem:

Brimica Genuair pokazao je klinički značajno poboljšanje zdravstvenog stanja povezanog s bolešću (procijenjenog pomoću upitnika St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) u ispitivanju AUGMENT, uz poboljšanje u SGRQ ukupnom rezultatu od -4,35 jedinica ($p<0,0001$) u usporedbi s placebom. Postotak bolesnika u ispitivanju AUGMENT koji su postigli klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u SGRQ ukupnom rezultatu (definirano kao smanjenje od najmanje 4 jedinice) bio je veći s Brimica Genuairom nego s placebom (58,2% u usporedbi s 38,7%; $p<0,001$). U ispitivanju AKLIFORM-COPD primijećeno je samo malo smanjenje u SGRQ ukupnom rezultatu u usporedbi s placebom, zbog neočekivano velikog odgovora na placebo ($p=0,598$), a postotak bolesnika

koji su postigli klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti bio 55,3% s Brimica Genuairom i 53,2% s placebom ($p=0,669$).

U združenoj analizi ovih dvaju ispitivanja, Brimica Genuair je pokazao veća poboljšanja u SGRQ ukupnom rezultatu u usporedbi s formoterolom (-1,7 jedinica; $p=0,018$) ili aklidinijem (-0,79 jedinica, $p=0,273$). Uz to, veći postotak bolesnika koji su primali Brimica Genuair odgovorio je klinički značajnim poboljšanjem u SGRQ ukupnom rezultatu u usporedbi s aklidinijem ili formoterolom (56,6% u usporedbi s 53,9% i 52,2%; $p=0,603$ i $p=0,270$).

Smanjenje egzacerbacija KOPB-a

Združena analiza djelotvornosti dva 6-mjesečna ispitivanja faze III pokazala je statistički značajno smanjenje (od 29 %) stope umjerenih ili teških egzacerbacija (koje zahtijevaju liječenje antibioticima ili kortikosteroidima ili rezultiraju hospitalizacijama) s Brimica Genuairom u usporedbi s placebom (stopa po bolesniku po godini: 0,29 naspram 0,42; $p=0,036$).

Uz to, Brimica Genuair je statistički značajno odgodio vrijeme do prve umjerene ili teške egzacerbacije u usporedbi s placebom (omjer hazarda=0,70; $p=0,027$).

Uporaba lijekova za hitno ublažavanje simptoma

Brimica Genuair je smanjio uporabu lijekova za hitno ublažavanje simptoma tijekom 6 mjeseci u usporedbi s placebom (za 0,9 udisaja dnevno [$p < 0,0001$]), aklidinijem (za 0,4 udisaja dnevno [$p < 0,001$]) i formoterolom (za 0,2 udisaja dnevno [$p=0,062$]).

Plućni volumeni, izdržani fizički napor i tjelesna aktivnost

Učinak lijeka Brimica Genuair na plućne volumene, izdržani fizički napor i tjelesnu aktivnost, istražen je u paralelnom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana u bolesnika koji imaju KOPB sa hiperinflacijom (funkcionalni rezidualni kapacitet [FRC] >120%).

Nakon 4 tjedna liječenja, lijek Brimica Genuair pokazao je naznake poboljšanja u usporedbi sa placebom u promjeni vrijednosti jutarnjeg FRC-a prije primjene doze (najnižeg) u odnosu na početnu vrijednost, što predstavlja primarnu mjeru ishoda, no razlika nije bila statistički značajna (-0,125 L; 95% CI=(-0,259, 0,010); $p=0,069^*$).

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

Brimica Genuair također je pokazao poboljšanja u vremenu izdržanog fizičkog napora u usporedbi sa placebom nakon 8 tjedana liječenja (55 sekundi [95% CI=5,6, 104,8; $p=0,0292$]; početna vrijednost: 456 sekundi).

Nakon 4 tjedna liječenja, Brimica Genuair povećao je broj koraka po danu u usporedbi sa placebom (731 korak/dan; 95% CI=279, 1181; $p=0,0016$) i smanjio postotak neaktivnih bolesnika (<6000 koraka po danu) [40,8% u usporedbi sa 54,5%; $p<0,0001$]. Poboljšanja u PROactive ukupnom rezultatu opažena su u bolesnika liječenih lijekom Brimica Genuair u usporedbi sa placebom ($p=0,0002$).

Bihevioralni intervencijski program dodan je u obje liječene skupine u trajanju od dodatnih 4 tjedna. Broj koraka po danu u skupini liječenoj lijekom Brimica Genuair održan je rezultirajući učinkom liječenja u usporedbi sa placebom od 510 koraka po danu ($p=0,1588$) i u smanjenju postotka neaktivnih bolesnika (<6000 koraka po danu) u usporedbi sa placebom (41,5% u usporedbi sa 50,4%; $p=0,1134$).

*Budući da nije postignuta statistička značajnost primarne mjere ishoda, sve p-vrijednosti sekundarnih mjera ishoda ispitivane su pri nominalnoj razini značajnosti od 0,05 i nikakav formalni statistički zaključak nije moguć.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kada su se aklidinij i formoterol primjenjivali zajedno putem inhalacije, farmakokinetika svake sastavnice nije pokazala bitne razlike od one primijećene kad su lijekovi primijenjeni odvojeno.

Apsorpcija

Nakon inhalacije jednokratne doze Brimica Genuaira od 340/12 mikrograma, aklidinij i formoterol su se brzo apsorbirali u plazmu, dosegnuli najveće koncentracije u plazmi unutar 5 minuta od inhalacije u zdravih ispitanika te unutar 24 minute od inhalacije u bolesnika koji imaju KOPB. Najveće koncentracije aklidinija i formoterola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže primijećene u bolesnika koji imaju KOPB i primali su Brimica Genuair dvaput dnevno tijekom 5 dana dosegnute su unutar 5 minuta nakon inhalacije i iznosile su 128 pg/ml odnosno 17 pg/ml.

Distribucija

Ukupno nakupljanje aklidinija u plućima, inhaliranog putem Genuaira, bilo je prosječno oko 30% odmjerne doze. Vezanje aklidinija za proteine plazme određeno *in vitro* najvjerojatnije odgovara vezanju metabolita za proteine plazme zbog brze hidrolize aklidinija u plazmi; vezanje na proteine plazme bilo je 87% za metabolit karboksilne kiseline i 15% za alkoholni metabolit. Glavni protein plazme koji veže aklidinij je albumin.

Vezanje formoterola na proteine plazme iznosi od 61% do 64% (34% uglavnom na albumin). Nema zasićenosti na mjestima vezanja u rasponu koncentracija koji se dostiže terapijskim dozama.

Biotransformacija

Aklidinij se brzo i opsežno hidrolizira na svoje farmakološki neaktivne metabolite, derivate alkohola i karboksilne kiseline. Razine kiselinskog metabolita u plazmi su oko 100 puta više od razina alkoholnog metabolita i nepromijenjene djelatne tvari nakon inhalacije. Do hidrolize dolazi i kemijskim (neenzimskim) putem i enzimskim putem s esterazama, pri čemu je butirilkolinesteraza glavna humana esteraza uključena u hidrolizu. Bilo da se nakupi u plućima ili proguta, aklidinij prolazi opsežnu sistemsku i predsistemsku hidrolizu što za posljedicu ima nisku apsolutnu bioraspoloživost inhaliranog aklidinija (<5%). Biotransformacija putem enzima CYP450 ima manju ulogu u ukupnom metaboličkom klirensu aklidinija. *In vitro* ispitivanja pokazala su da aklidinij u terapijskoj dozi ili njegovi metaboliti ne inhibiraju i ne induciraju nijedan od enzima citokroma P450 (CYP450) i ne inhibiraju esterase (karboksilesterazu, acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu). *In vitro* ispitivanja pokazala su da aklidinij i njegovi metaboliti nisu supstrati ni inhibitori P-glikoproteina.

Formoterol se eliminira primarno putem metabolizma. značajni put uključuje izravnu glukuronidaciju, s O-demetilacijom koju slijedi konjugacija u glukoronid koja je daljnji metabolički put. U O-demetilaciju formoterola uključeni su izoenzimi CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 i CYP2A6 citokroma P450. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 pri terapijski značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon inhalacije lijeka Brimica Genuair 340/12 mikrograma, s uzorkovanjem plazme do 24 sata nakon doziranja, opaženo terminalno poluvrijeme eliminacije za aklidinijev bromid je bilo u rasponu od 11-33 sata, a za formoterol od 12-18 sati.

Srednja vrijednost efektivnih poluvremena* opaženih i za aklidinij i za formoterol (na temelju brzine akumulacije) su otprilike 10 sati.

**Poluvrijeme u skladu s akumulacijom lijeka na temelju poznatog režima doziranja.*

Nakon intravenske primjene 400 mikrograma radioobilježenog aklidinija 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 inhalacije aklidinija od 200 mikrograma, odnosno 400 mikrograma u zdravih ispitanika ili bolesnika KOPB-om, izlučivanje nepromijenjenog aklidinija urinom bilo je vrlo nisko, tj. oko 0,1% primijenjene doze, ukazujući da bubrežni klirens ima malu ulogu u ukupnom klirensu aklidinija iz plazme.

Najveći dio doze formoterola metabolizira se u jetri, nakon čega slijedi bubrežna eliminacija. Nakon inhalacije, 6% do 9% isporučene doze formoterola izlučuje se u urinu nepromijenjeno ili kao izravni konjugat formoterola.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s aklidinijem/formoterolom u starijih ispitanika. S obzirom da za starije bolesnike nisu potrebne prilagodbe doze ni aklidinija ni formoterola, nije potrebna ni prilagodba doze aklidinija/formoterola.

Bolesnici s oštećenjem bubrega i jetre

Nema podataka o specifičnoj uporabi aklidinija/formoterola u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre. S obzirom da za bolesnike s oštećenjem jetre ili bubrega nisu potrebne prilagodbe doze ni aklidinija ni formoterola, nije potrebna ni prilagodba doze aklidinija/formoterola.

Rasa

Nakon ponavljanih inhalacija lijeka Brimica Genuair 340/12 mikrograma, sistemska izloženost aklidiniju i formoterolu, mjereno prema AUC (površina ispod krivulje), je slična kod bolesnika Japanaca i bijelaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude s aklidinijem i formoterolom, na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci aklidinija s obzirom na reproduktivnu toksičnost (fetotoksični učinci) i plodnost (blago smanjenje stope začeća, broja žutih tijela, te pred- i postimplantacijskih gubitaka) samo pri izloženostima koje su bile znatno veće od maksimalnih izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Formoterol je pokazao smanjenje plodnosti (implantacijski gubici) u štakora, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i smanjenje porođajne težine pri visokoj sistemskoj izloženosti formoterolu. Maleno povišenje u incidenciji leiomioma maternice primijećeno je u štakora i miševa, učinak za koji se smatra da je učinak razreda u štakora nakon dugotrajne izloženosti visokim dozama β_2 -adrenergičkih agonista.

Neklinička ispitivanja koja su istraživala učinke aklidinija/formoterola na kardiovaskularne parametre pokazala su povišenu srčanu frekvenciju i aritmije pri izloženostima koje su znatno veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Ovi učinci su poznati pretjerani farmakološki odgovori opaženi kod β_2 -agonista.

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 60 dana nakon otvaranja vrećice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Genuair inhalator čuvati zaštićen u zatvorenoj vrećici do početka primjene lijeka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Genuair inhalator je naprava koja se sastoji od više dijelova, izrađena od plastike (polikarbonata, akrilonitril-butadien-stirena, polioksimetilena, poliestar-butilen-tereftalata, polipropilena, polistirena) i nehrđajućeg čelika. Bijele je boje s ugrađenim pokazivačem doze i narančastim gumbom za doziranje. Nastavak za usta pokriven je narančastom zaštitnom kapicom koja se može skidati. Inhalator se isporučuje u zatvorenoj zaštitnoj vrećici od višeslojnog aluminijskog materijala, koja sadržava vrećicu sa sredstvom za sušenje silikagel, u kartonskoj kutiji.

Kutija sadrži 1 inhalator sa 30 doza.

Kutija sadrži 1 inhalator sa 60 doza.

Kutija sadrži 3 inhalatora, svaki sa 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.

Kontrolni prozorčić

Zeleno = inhalator je spreman za uporabu

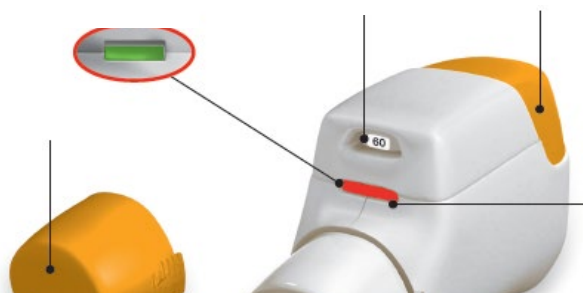
Pokazivač doze

Narančasti gumb

Zaštitna kapica

Kontrolni prozorčić

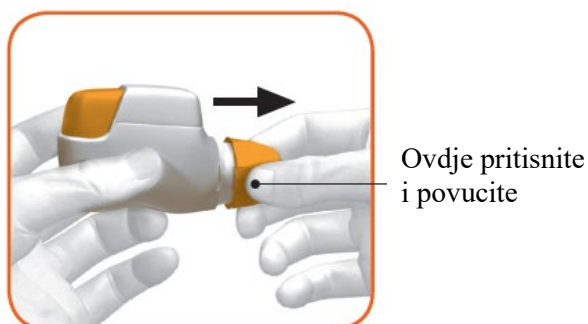
Crveno = potvrđuje pravilnu inhalaciju



Slika A

Prije uporabe:

- Prije prve uporabe otvorite zatvorenu vrećicu i izvadite inhalator. Bacite vrećicu i sredstvo za sušenje.
- Nemojte pritisnuti narančasti 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 crvene boje, Slika C).



Slika C

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



Slika D

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

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

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

1.5 Otpustite narančasti gumb (Slika F).

Obavezno otpustite narančasti 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 nagnjati inhalator.

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



Slika I

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

Nemojte pritiskati narančasti gumb dok inhalirate lijek.



Slika J

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

Zvuk „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 zrnatost 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).

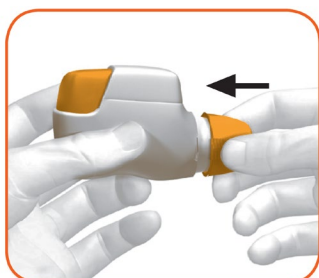


Slika L

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 narančasti gumb prije inhalacije ili možda niste dovoljno snažno udahnuli. U tom slučaju pokušajte ponovno. Obavezno otpustite narančasti 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 narančasti 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 inhalatora
- kada se u pokazivaču doze pojavi **crvena traka**, što znači da se približavate zadnjoj dozi (Slika N), ili
- 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 narančasti gumb ne želi u potpunosti vratiti u početni položaj, već se zaključa u srednjem položaju, došli ste do zadnje doze (Slika O). Iako je narančasti 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/1/14/963/001
EU/1/14/963/002
EU/1/14/963/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. kolovoza 2019.

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 ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog 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 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**

Brimica Genuair 340/12 mikrograma, prašak inhalata
aklidiinij/formoterolfumarat dihidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 396 mikrograma aklidinijeva bromida (što odgovara 340 mikrograma aklidiinija) i 11,8 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu
Za dodatne informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata
1 inhalator sadrži 30 doza
1 inhalator sadrži 60 doza
3 inhalatora od kojih svaki sadrži 60 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

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**

EXP

Upotrijebiti u roku od 60 dana nakon otvaranja vrećice.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Genuair inhalator čuvajte zaštićen u zatvorenoj 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/1/14/963/001	1 inhalator sa 60 doza
EU/1/14/963/002	3 inhalatora svaki sa 60 doza
EU/1/14/963/003	1 inhalator sa 30 doza

13. BROJ SERIJE

Lot

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

brimica 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 BLISTER ILI STRIP

ALUMINIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Brimica Genuair 340/12 mikrograma, prašak inhalata
akludinij/formoterolfumarat dihidrat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Covis (Covis logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti u roku od 60 dana nakon otvaranja vrećice.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Genuair inhalator čuvajte zaštićen u zatvorenoj vrećici do početka primjene lijeka.

[strelica] Ovdje otvorite

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA INHALATORU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Brimica Genuair 340/12 µg, prašak inhalata
aklidiinij/formoterolfumarat dihidrat

Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Upotrijebiti u roku od 60 dana nakon otvaranja vrećice.
EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

Brimica Genuair 340 mikrograma/12 mikrograma, prašak inhalata akludinij/formoterolfumarat dihidrat

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

1. Što je Brimica Genuair i za što se koristi

Što je Brimica Genuair

Lijek sadrži dvije djelatne tvari, akludinij i formoterolfumarat dihidrat. Obje pripadaju skupini lijekova pod nazivom bronhodilatatori. Bronhodilatatori opuštaju mišiće u dišnim putovima, što omogućava da se dišni putovi više otvore i pomaže Vam da lakše dišete. Genuair inhalator prilikom udisaja dostavlja djelatne tvari izravno u Vaša pluća.

Za što se koristi Brimica Genuair

Brimica Genuair se koristi kod odraslih bolesnika koji imaju poteškoće u disanju zbog bolesti pluća koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), pri kojoj su dišni putovi i zračne vrećice (alveole) u plućima oštećeni ili zatvoreni. Otvarajući dišne putove, lijek pomaže ublažiti simptome kao što je nedostatak zraka. Redovito uzimanje lijeka Brimica Genuair će smanjiti utjecaj KOPB-a na Vaš svakodnevni život.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Brimica Genuair

Nemojte primjenjivati Brimica Genuair:

- ako ste alergični na akludinij, formoterolfumarat dihidrat ili na drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Brimica Genuair ako imate neko od sljedećih stanja/simptoma:

- ako imate astmu. Ovaj se lijek ne smije koristiti za liječenje astme.
- ako imate tegobe sa srcem.
- ako imate epilepsiju.
- ako imate tegobe sa štitnjačom (tireotoksikoza).
- ako imate tumor u jednoj od nadbubrežnih žlijezda (feokromocitom).
- ako imate poteškoće s mokrenjem ili tegobe uzorkovane povećanjem prostate.

- ako imate bolest oka koja se naziva glaukom uskog kuta, koja uzrokuje visok očni tlak.

Prekinite s primjenom Brimica Genuaira i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- Ako Vam se pojavi iznenadno stezanje u prsima, kašalj, piskanje ili nedostatak zraka neposredno nakon uzimanja lijeka. Pogledajte dio 4.

Brimica Genuair koristi se u terapiji održavanja (dugotrajnoj) kod KOPB-a. Ne smije se koristiti za liječenje iznenadnog napadaja nedostatka zraka ili piskanja.

Ako Vam se uobičajeni simptomi KOPB-a (nedostatak zraka, piskanje, kašalj) ne poboljšaju ili se pogoršaju dok koristite Brimica Genuair, nastavite ga koristiti, ali posjetite svog liječnika što je prije moguće, jer ćete možda trebati još jedan lijek.

Ako vidite krugove (halo) oko svjetla ili obojene slike, osjećate bol u očima ili neugodu ili Vam se privremeno zamagli vid, odmah se savjetujte s liječnikom.

Suha usta su zabilježena uz lijekove poput Brimica Genuaira. Nakon dugotrajnog uzimanja lijeka, suha usta mogu biti povezana sa zubnim karijesom stoga je važno voditi računa o higijeni usta.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Brimica Genuair

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ako uzimate Brimica Genuair s drugim lijekovima, učinci Brimica Genuaira ili drugih lijekova mogu se promijeniti.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- bilo koje lijekove koji su slični Brimica Genuairu za liječenje poteškoća s disanjem.
- lijekove koji snižavaju količinu kalija u Vašoj krvi. Tu spadaju:
 - kortikosteroidi koji se uzimaju kroz usta (kao što je prednizolon),
 - diuretici (kao što su furosemid ili hidroklorotiazid),
 - određeni lijekovi kojima se liječe problemi s disanjem (kao što je teofilin).
- lijekove koji se nazivaju beta blokatorima koji se mogu koristiti za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih tegoba sa srcem (kao što su atenolol ili propranolol) ili za liječenje glaukoma (kao što je timolol).
- lijekove koji mogu uzrokovati promjenu u električnoj aktivnosti srca koja se naziva produljenje QT intervala (što se opaža na elektrokardiogramu). Među njima su lijekovi za liječenje:
 - depresije (kao što su inhibitori monoaminooksidaze ili triciklički antidepressivi),
 - bakterijskih infekcija (kao što su eritromicin, klaritromicin, telitromicin),
 - alergijskih reakcija (antihistaminici).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da bi mogli biti trudni ili planirate imati dijete obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete koristiti Brimica Genuair ako ste trudni ili dojite osim ako Vam liječnik to ne kaže.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Brimica Genuair utjecati na sposobnost upravljanja vozilom i rada sa strojevima. U nekih bolesnika, ovaj lijek može uzrokovati zamagljen vid ili omaglicu. Ako imate bilo koju od ovih nuspojava, nemojte voziti niti upravljati strojevima dok omaglica ne prestane, a Vaš vid se vrati u normalu.

Brimica Genuair sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je Vaš liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, prije uzimanja ovog lijeka obratite se svom liječniku.

3. Kako primjenjivati Brimica Genuair

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

- Preporučena doza je jedna inhalacija ujutro i jedna inhalacija navečer.
- Lijek Brimica Genuair možete uzeti bilo kada prije ili nakon jela ili pića.
- Učinci Brimica Genuaira traju 12 sati; stoga nastojte koristiti Brimica 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. Uzimanje lijeka uvijek u isto vrijeme će Vam također pomoći da ga se sjetite uzeti.
- Preporučenu dozu mogu koristiti i stariji bolesnici te bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu kod ovih bolesnika.
- Brimica Genuair namijenjen je za primjenu inhalacijom.
- **Upute za uporabu:** Za upute kako koristiti Genuair inhalator pogledajte Upute za uporabu. Ako niste sigurni kako koristiti Brimica Genuair, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
-

KOPB je dugotrajna bolest; stoga je Brimica Genuair namijenjen za dugotrajnu primjenu. Ovaj lijek mora se koristiti svakodnevno, dvaput na dan, a ne samo kad imate probleme s disanjem ili druge simptome KOPB-a.

Ako primijenite više Brimica Genuaira nego što ste trebali

Ako mislite da ste možda primijenili više lijeka Brimica Genuair nego što ste trebali, veća je vjerojatnost da ćete iskusiti neke od nuspojava, kao što su zamagljeni vid, suha usta, mučnina, drhtanje, glavobolja, osjećaj lupanja srca ili povišeni krvni tlak, stoga morate odmah kontaktirati svog liječnika ili otići u najbližu jedinicu hitnog prijema. Pokažite pakiranje Brimica Genuaira. Možda će Vam biti potrebna liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili primijeniti Brimica Genuair

Ako zaboravite dozu Brimica Genuaira, jednostavno je uzmite što je prije moguće i potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Brimica Genuair

Ovaj lijek namijenjen je za dugotrajnu primjenu. 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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

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

Prestanite uzimati lijek i odmah se obratite liječniku ako:

- Vam oteknu lice, grlo, usne ili jezik (sa ili bez otežanog disanja ili gutanja) te ako Vam se na koži pojave uzdignuća koje jako svrbe (koprivnjača) jer to mogu biti simptomi alergijske reakcije. Učestalost ovih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

- odmah nakon primjene lijeka osjetite stezanje u prsištu, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka. To mogu biti znakovi stanja koje se naziva „paradoksalni bronhospazam“, koji je pretjerana i produžena kontrakcija mišića dišnih puteva koja se javlja neposredno nakon primjene bronhodilatatora. Ta reakcija može se pojaviti rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba).

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne: ako dobijete bilo koju od ovih nuspojava, odmah obavijestite liječnika.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Slabost u mišićima, trzanje mišića i/ili abnormalni srčani ritam, jer bi to mogli biti znakovi smanjenja količine kalija u krvi
- Umor, povećana žeđ i/ili češća potreba za mokrenjem nego što je uobičajeno, jer bi to mogli biti znakovi povećane količine šećera u krvi.
- Osjećaj lupanja srca, jer može biti znak neuobičajeno brzih otkucaja srca ili abnormalnog srčanog ritma

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Iznenadne poteškoće u disanju ili gutanju, oticanje jezika, grla, usana ili lica, osip na koži i/ili svrbež - mogu biti znakovi alergijske reakcije

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti dok koristite Brimica Genuair:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Kombinacija upaljenog grla i curenja nosa - mogu biti znakovi nazofaringitisa
- Glavobolja
- Bolno i/ili često mokrenje - mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava
- Kašalj
- Proljev
- Začepljen, pun nos ili nos koji curi i/ili bol ili osjećaj pritiska u obrazima ili čelu - mogu biti simptomi sinusitisa.
- Omaglica
- Grčevi u mišićima
- Mučnina
- Problemi sa spavanjem
- Suha usta
- Bol u mišićima
- Apsces (infekcija) u tkivima kod korijena zuba
- Povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi, proteina koji potječe iz mišića
- Drhtanje
- Tjeskoba

Manje često

- Ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- Poremećeni ili nepravilni otkucaji srca (srčane aritmije)
- Bol u prsnom košu ili stezanje u prsnom košu (angina pectoris)
- Zamagljen vid
- Promjene u zvuku glasa (disfonija)
- Poteškoće s mokrenjem ili osjećaj da se mjehur nije potpuno ispraznio (urinarna retencija)
- Abnormalni nalaz srca (produljenje QT intervala) koji može dovesti do abnormalnog srčanog ritma
- Promijenjen osjet okusa (disgeuzija)
- Nadraženost grla
- Upala sluznice usne šupljine (stomatitis)
- Povišen krvni tlak
- Uznemirenost
- Osip

- Svrbež na koži

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 Brimica Genuair

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Genuair inhalator čuvajte zaštićen u zatvorenoj vrećici do početka primjene lijeka.

Upotrijebiti u roku od 60 dana nakon otvaranja vrećice.

Brimica Genuair se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nakon uzimanja zadnje doze, inhalator treba zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u 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 Brimica Genuair sadrži

- Djelatne tvari su aklidinij i formoterolfumarat dihidrat. Jedna isporučena doza (doza koja se isporuči iz inhalatora) sadrži 396 mikrograma aklidinijeva bromida što odgovara 340 mikrograma aklidinija i 11,8 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.
- Drugi sastojak je laktoza hidrat (za više informacija vidjeti dio 2. „Brimica Genuair sadrži laktozu“).

Kako Brimica Genuair izgleda i sadržaj pakiranja

Brimica Genuair je bijeli ili gotovo bijeli prašak za inhalaciju.

Genuair inhalator je bijela naprava s ugrađenim pokazivačem doze i narančastim gumbom za doziranje. Nastavak za usta pokriven je narančastom zaštitnom kapicom koja se može skidati.

Isporučuje se u zatvorenoj zaštitnoj aluminijskoj vrećici koja sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje.

Nakon što ste iz vrećice izvadili inhalator, potrebno je baciti vrećicu i vrećicu sa sredstvom za sušenje.

Veličine pakiranja:

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 30 doza.

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 60 doza.

Kutija koja sadrži 3 inhalatora sa 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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Deutschland

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

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

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

Eesti

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

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

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 informacije o načinu uporabe Genuair inhalatora. Važno je da pročitate ove informacije jer Genuair možda radi drugačije nego inhalatori koje ste prije koristili. Ako imate pitanja o načinu uporabe inhalatora, 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.

Kontrolni prozorčić

Zeleno = inhalator je spreman za uporabu

Pokazivač doze

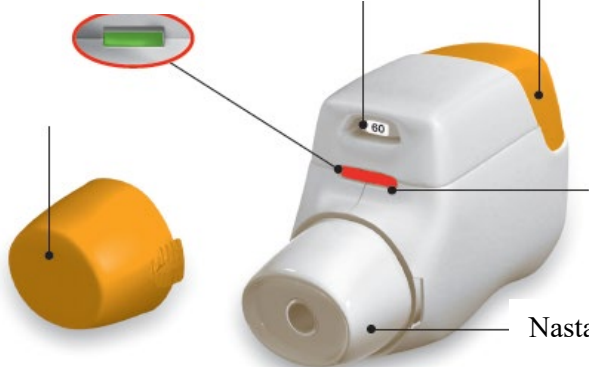
Narančasti gumb

Zaštitna kapica

Kontrolni prozorčić

Crveno = potvrđuje pravilnu inhalaciju

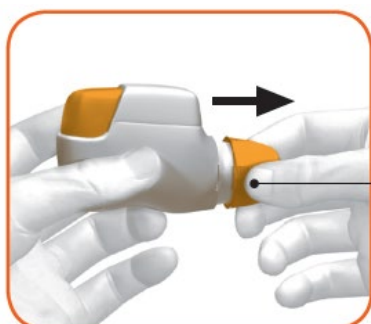
Nastavak za usta



Slika A

Prije uporabe:

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



Ovdje pritisnite i povucite

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 crvene boje, Slika C).



Slika C

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



Slika D

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

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

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

1.5 Otpustite narančasti gumb (Slika F).

Obavezno otpustite 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 nagnjati inhalator.

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



Slika I

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

Nemojte pritiskati narančasti gumb dok inhalirate lijek.



Slika J

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

Zvuk „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 zrnatost 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).



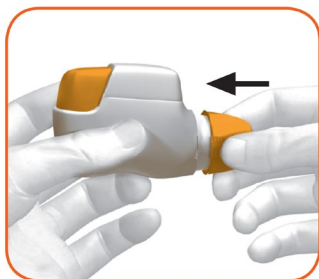
Slika L

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 narančasti gumb prije inhalacije ili možda niste dovoljno snažno udahnuili. U tom slučaju pokušajte ponovno. Obavezno otpustite narančasti 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.

s



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 narančasti 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 inhalatora
- 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 narančasti gumb ne želi u potpunosti vratiti u početni položaj, već se zaključa u srednjem položaju, došli ste do zadnje doze (Slika O). Iako je narančasti 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).