

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 396 microgrammi di bromuro di aclidinio (equivalenti a 340 microgrammi di aclidinio) e 11,8 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 microgrammi di bromuro di aclidinio (equivalenti a 343 microgrammi di aclidinio) e a una dose predeterminata di 12 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni dose erogata contiene 11 mg circa di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Polvere bianca o quasi bianca contenuta in un inalatore di colore bianco con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore arancione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brimica Genuair è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per il sollievo dei sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è pari a un'inalazione due volte al giorno.

Se una dose viene omessa, deve essere assunta il prima possibile e la dose successiva deve essere assunta alla solita ora. Non bisogna assumere una dose doppia per compensare una dose saltata.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Brimica Genuair nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) per l'indicazione BPCO.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

I pazienti devono ricevere istruzioni su come somministrare correttamente il prodotto poichè l'inalatore Genuair potrebbe funzionare diversamente rispetto agli inalatori che i pazienti potrebbero aver usato in precedenza. È importante istruire i pazienti a leggere attentamente le Istruzioni per l'Uso nel Foglio Illustrativo

Prima del primo utilizzo, il sacchetto sigillato deve essere aperto, e l'inalatore rimosso. Il sacchetto e l'essiccante devono essere buttati via.

Per le Istruzione per l'Uso, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma

Brimica Genuair non deve essere usato nell'asma; non sono stati condotti studi clinici su Brimica Genuair nell'asma.

Broncospasmo paradossso

Negli studi clinici, non è stato osservato broncospasmo paradossso con Brimica Genuair alla sua dose raccomandata. Tuttavia, con altre terapie inalatorie è stato osservato broncospasmo paradossso. In tale eventualità, interrompere il trattamento con il medicinale e valutare l'uso di altri trattamenti.

Non indicato per gli episodi acuti

Brimica Genuair non è indicato per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo.

Effetti cardiovascolari

Gli agonisti β_2 -adrenergici potrebbero produrre in alcuni pazienti aumenti della frequenza del polso e della pressione sanguigna, alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) come l'appiattimento dell'onda T, depressione del tratto ST e prolungamento dell'intervallo QTc. Nel caso in cui si manifestino tali effetti, potrebbe essere necessario interrompere il trattamento. Gli agonisti β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione devono essere usati con cautela in pazienti con anamnesi o accertato prolungamento dell'intervallo QTc o che vengono trattati con medicinali che incidono sull'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).

In seguito alla somministrazione di Brimica Genuair sono state osservate aritmie cardiache, compresa fibrillazione atriale e tachicardia parossistica (vedere paragrafo 4.8). Pertanto Brimica Genuair deve essere usato con cautela in pazienti con aritmie cardiache, anamnesi di aritmie cardiache o con fattori di rischio per aritmie cardiache.

Effetti sistemici

Brimica Genuair deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, disturbi convulsivi, tireotossicosi e feocromocitoma.

Ad alte dosi di agonisti β_2 -adrenergici possono essere osservati effetti metabolici di iperglicemia e ipokaliemia. In studi clinici di Fase III, la frequenza di aumenti rilevanti della glicemia con Brimica Genuair è risultata essere bassa (0,1%) e simile al placebo. L'ipokaliemia è solitamente transitoria e non richiede reintegrazione. Nei pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia può essere aggravata da

ipossia e dal trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.5). L'ipokaliemia aumenta la suscettibilità alle aritmie cardiache.

A causa della sua attività anticolinergica, Brimica Genuair deve essere usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica, con ritenzione urinaria o con glaucoma ad angolo stretto (anche se il contatto diretto del prodotto con gli occhi è estremamente improbabile). La secchezza della bocca, osservata con terapie anticolinergiche, può associarsi nel lungo periodo a carie dentali.

Contenuto di Lattosio I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali per la BPCO

La co-somministrazione di Brimica Genuair con altri medicinali contenenti anticolinergici e/o agonisti β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione non è stata studiata e non è raccomandata.

Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione tra farmaci *in vivo* con Brimica Genuair, questo è stato utilizzato in concomitanza con altri medicinali per la BPCO, compresi broncodilatatori β_2 -adrenergici a breve durata d'azione, metilxantine e steroidi orali e per inalazione, senza evidenze cliniche di interazioni tra farmaci.

Trattamento dell'ipokaliemia

Il trattamento concomitante con derivati di metilxantine, steroidi, o diuretici non risparmiatori di potassio potrebbe potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti β_2 -adrenergici, si raccomanda quindi cautela nell'uso concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti β -adrenergici

I bloccanti β -adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti β_2 -adrenergici. Se sono necessari bloccanti β -adrenergici (incluse le gocce oculari), sono preferibili bloccanti β -adrenergici cardioselettivi, sebbene devono essere somministrati con cautela.

Altre interazioni farmacodinamiche

Brimica Genuair deve essere somministrato con cautela a pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, come gli inibitori della monoamino-ossidasi, gli antidepressivi triciclici, gli antistaminici o i macrolidi, poiché l'azione del formoterolo, un componente di Brimica Genuair, sul sistema cardiovascolare potrebbe essere potenziata da questi medicinali. I medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc sono associati a un aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Interazioni metaboliche

Studi *in vitro* hanno mostrato che alla dose terapeutica non è attesa una interazione tra l'acilidinio o i suoi metaboliti e i farmaci substrati della P glicoproteina (P gp) o i farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450) e dalle esterasi. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni terapeuticamente rilevanti (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Brimica Genuair in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità fetale solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione massima all'acilidinio nell'uomo ed effetti avversi negli studi di riproduzione con il formoterolo a livelli molto alti di esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Brimica Genuair deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici previsti superano i possibili rischi.

Allattamento

Non è noto se l'acilidinio (e/o i suoi metaboliti) o il formoterolo siano escreti nel latte materno. Dato che studi nel ratto hanno mostrato l'escrezione di piccole quantità di acilidinio (e/o dei suoi metaboliti) e formoterolo nel latte materno, l'uso di Brimica Genuair da parte di donne in allattamento deve essere considerato solo se il beneficio previsto per la madre superi qualsiasi possibile rischio per il neonato.

Fertilità

Gli studi nel ratto hanno mostrato lievi riduzioni della fertilità solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione massima all'acilidinio e al formoterolo nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, si ritiene improbabile che, somministrato alla dose raccomandata, Brimica Genuair abbia effetti sulla fertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brimica Genuair non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La comparsa di visione offuscata o capogiri può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La presentazione del profilo di sicurezza si basa sull'esperienza con Brimica Genuair e i singoli componenti.

Riepilogo del profilo di sicurezza

L'esperienza circa la sicurezza di Brimica Genuair ha incluso l'esposizione alla dose terapeutica raccomandata negli studi clinici fino a 12 mesi, e nell'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse associate a Brimica Genuair sono risultate essere simili a quelle dei singoli componenti. Dal momento che Brimica Genuair contiene acilidinio e formoterolo, con Brimica Genuair è possibile aspettarsi il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei componenti.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Brimica Genuair sono state nasofaringite (7,9%) e cefalea (6,8%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Il programma di sviluppo clinico di Brimica Genuair è stato condotto su pazienti con BPCO da moderata a grave. Un totale di 1222 pazienti è stato trattato con Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi. Le frequenze assegnate alle reazioni avverse sono basate sui tassi grezzi di incidenza osservati con Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi nell'analisi aggregata di studi clinici randomizzati di Fase III, controllati con placebo, della durata di almeno sei mesi, o nell'esperienza con singoli componenti o nei risultati degli studi post commercializzazione.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite Infezione del tratto urinario Sinusite	Comune

	Ascesso dentale	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Raro
	Angioedema Reazione anafilattica	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	Non comune
	Iperglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia	Comune
	Agitazione	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri Tremore	Comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune
Patologie cardiache	Aritmie cardiache, compresa fibrillazione atriale e tachicardia parossistica Tachicardia Prolungamento dell'intervallo QTc sull'elettrocardiogramma Palpitazioni Angina pectoris	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Disfonia Irritazione alla gola	Non comune
	Broncospasmo, incluso broncospasmo paradossoso	Raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Bocca secca	Comune
	Stomatite	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia Spasmi muscolari	Comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria	Non comune
Esami diagnostici	Aumento dei livelli di creatina fosfochinasi nel sangue	Comune
	Aumento della pressione sanguigna	Non comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Vi è un'evidenza limitata sulla gestione del sovradosaggio con Brimica Genuair. Dosi elevate di Brimica Genuair possono provocare l'aumento di segni e sintomi anticolinergici e/o β_2 -adrenergici; i più frequenti tra questi includono visione offuscata, bocca secca, nausea, spasmo muscolare, tremore, cefalea, palpitazioni e ipertensione.

Brimica Genuair deve essere sospeso in caso di sovradosaggio. È indicato un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in combinazione con anticolinergici, codice ATC: R03AL05

Meccanismo d'azione

Brimica Genuair contiene due broncodilatatori: l'acilidinio è un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (noto anche come un anticolinergico) e il formoterolo è un agonista β_2 -adrenergico a lunga durata d'azione. La combinazione di queste sostanze con meccanismi d'azione diversi produce un'efficacia cumulativa rispetto a quella ottenuta con ognuno dei singoli componenti. Come conseguenza della densità differenziale dei recettori muscarinici e dei β_2 -adrenocettori nelle vie aeree centrali e periferiche dei polmoni, gli antagonisti muscarinici dovrebbero essere più efficaci nel rilassamento delle vie aeree centrali e gli agonisti β_2 -adrenergici dovrebbero essere più efficaci nel rilassamento delle vie aeree periferiche; il rilassamento delle vie aeree sia centrali che periferiche con il trattamento combinato potrebbe contribuire ai suoi effetti benefici sulla funzione polmonare. Maggiori informazioni su queste due sostanze sono fornite di seguito.

L'acilidinio è un antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico, con un tempo di durata del legame maggiore a livello dei recettori M_3 rispetto ai recettori M_2 . I recettori M_3 mediano la contrazione del muscolo liscio delle vie respiratorie. Il bromuro di acilidinio inalato agisce localmente nei polmoni antagonizzando i recettori M_3 del muscolo liscio delle vie respiratorie inducendo broncodilatazione. L'acilidinio ha inoltre dimostrato di offrire benefici ai pazienti con BPCO in termini di riduzione dei sintomi, miglioramento dello stato di salute relativo specificamente alla patologia, riduzione dei tassi di esacerbazione e miglioramenti nella tolleranza all'esercizio. Il bromuro di acilidinio viene degradato rapidamente nel plasma, il livello di effetti indesiderati anticolinergici sistemici è pertanto ridotto.

Il formoterolo è un potente agonista selettivo del β_2 -adrenocettore. La broncodilatazione è indotta dall'azione diretta sul rilassamento del muscolo liscio delle vie respiratorie che è conseguenza dell'aumento dell'AMP ciclico attraverso l'attivazione della adenilatociclastasi. Oltre a migliorare la funzione polmonare, il formoterolo ha dimostrato di migliorare i sintomi e la qualità della vita dei pazienti con BPCO.

Effetti farmacodinamici

Studi di efficacia clinica hanno indicato che Brimica Genuair determina miglioramenti clinicamente significativi della funzione polmonare (misurati mediante il volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV₁]) per 12 ore dopo la somministrazione.

Brimica Genuair ha dimostrato una rapida insorgenza d'azione entro 5 minuti dalla prima inalazione rispetto al placebo ($p < 0,0001$). L'insorgenza d'azione di Brimica Genuair era paragonabile all'effetto di formoterolo 12 microgrammi β_2 -agonista ad azione rapida. Effetti broncodilatatori massimi (FEV₁ di picco) rispetto al basale sono stati evidenti dal giorno 1 (304 ml) e sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento di 6 mesi (326 ml).

Elettrofisiologia cardiaca

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti di Brimica Genuair sui parametri ECG (incluso l'intervallo QT) rispetto ad aclidinio, formoterolo e placebo negli studi di Fase III della durata da 6 a 12 mesi condotti su circa 4.000 pazienti con BPCO. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di Brimica Genuair sul ritmo cardiaco con monitoraggio Holter di 24 ore in un sottogruppo di 551 pazienti, dei quali 114 ricevevano Brimica Genuair due volte al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma di sviluppo clinico di Fase III ha incluso circa 4.000 pazienti con diagnosi clinica di BPCO e ha compreso due studi randomizzati, con controllo attivo o con placebo, della durata di 6 mesi (ACLIFORM-COPD e AUGMENT), un'estensione di 6 mesi dello studio AUGMENT e un ulteriore studio randomizzato controllato della durata di 12 mesi. Nel corso di questi studi, ai pazienti è stato permesso di proseguire i loro trattamenti stabili con corticosteroidi per inalazione, con basse dosi di corticosteroidi orali, con ossigenoterapia (se meno di 15h/giorno) o metilxantine e di usare il salbutamolo come farmaco di salvataggio.

L'efficacia è stata valutata mediante la misurazione della funzione polmonare, degli esiti sintomatici, dello stato di salute relativo specificamente alla patologia, la valutazione dell'uso di farmaci di soccorso e della comparsa di esacerbazioni. Negli studi di sicurezza a lungo termine Brimica Genuair è stato associato a un'efficacia sostenuta se somministrato per un periodo di trattamento di 1 anno senza alcuna evidenza di tachifilassi.

Effetti sulla funzione polmonare

Brimica Genuair 340/12 microgrammi due volte al giorno ha costantemente fornito miglioramenti clinici significativi della funzione polmonare (misurata tramite il FEV₁, la capacità vitale forzata e la capacità inspiratoria) rispetto al placebo. Negli studi di Fase III, sono stati osservati effetti broncodilatatori clinicamente significativi entro 5 minuti dalla prima dose e che si sono mantenuti nel corso dell'intervallo tra le dosi. Negli studi di Fase III della durata di 6 mesi e 1 anno è stato osservato un effetto sostenuto nel tempo.

Il FEV₁ ad 1 ora post-dose e il FEV₁pre-dose (rispetto ad aclidinio 400 microgrammi e formoterolo 12 microgrammi, rispettivamente) sono stati definiti come endpoint co-primari in entrambi gli studi pilota di Fase III della durata di 6 mesi per determinare, rispettivamente, il contributo all'effetto broncodilatatorio di formoterolo e aclidinio in Brimica Genuair.

Nello studio ACLIFORM-COPD, Brimica Genuair ha determinato miglioramenti nel FEV₁ a 1 ora post-dose rispetto a placebo e aclidinio rispettivamente di 299 ml e 125 ml (entrambi con $p < 0,0001$) e miglioramenti nel FEV₁ pre-dose rispetto a placebo e formoterolo rispettivamente di 143 ml e 85 ml (entrambi con $p < 0,0001$). Nello studio AUGMENT, Brimica Genuair ha determinato miglioramenti nel FEV₁ a 1 ora post-dose rispetto a placebo e aclidinio rispettivamente di 284 ml e 108 ml (entrambi con $p < 0,0001$) e miglioramenti nel FEV₁ pre-dose rispetto a placebo e formoterolo rispettivamente di 130 ml ($p < 0,0001$) e 45 ml ($p = 0,01$).

Sollievo dei sintomi e benefici sullo stato di salute relativo specificamente alla patologia

Dispnea e altri esiti clinici sintomatici:

Brimica Genuair ha determinato miglioramenti clinicamente significativi della dispnea (valutata utilizzando l'indice di dispnea transitoria (Transition Dyspnoea Index, [TDI])), con un miglioramento nel punteggio focale TDI a 6 mesi rispetto al placebo di 1,29 unità nello studio ACLIFORM-COPD ($p<0,0001$) e di 1,44 unità nello studio AUGMENT ($p<0,0001$). Le percentuali di pazienti con miglioramenti clinicamente significativi nel punteggio focale TDI (definiti come un aumento di almeno 1 unità) erano superiori con Brimica Genuair rispetto al placebo negli studi ACLIFORM-COPD (64,8% rispetto al 45,5%; $p<0,001$) e AUGMENT (58,1% rispetto al 36,6%; $p<0,0001$).

L'analisi aggregata dei due studi ha mostrato che Brimica Genuair è associato a maggiori miglioramenti statisticamente significativi nel punteggio focale TDI rispetto ad acilidinio (0,4 unità, $p=0,016$) o a formoterolo (0,5 unità, $p=0,009$). Inoltre, una maggiore percentuale di pazienti che riceveva Brimica Genuair ha risposto con un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio focale TDI rispetto sia ad acilidinio che a formoterolo (rispettivamente, 61,9% verso 55,7% e 57,0%; $p=0,056$ e $p=0,100$, rispettivamente).

Brimica Genuair ha migliorato i sintomi quotidiani della BPCO quali 'dispnea', 'disturbi toracici', 'tosse ed espettorato' (valutati utilizzando il punteggio totale E-RS) così come complessivamente anche i sintomi notturni, i sintomi del mattino presto e i sintomi che limitano le attività di inizio mattinata rispetto a placebo, acilidinio e formoterolo, ma il miglioramento non è stato significativo dal punto di vista statistico. Acilidinio/formoterolo non ha ridotto significativamente dal punto di vista statistico la media di risvegli notturni dovuti a BPCO rispetto a placebo o formoterolo.

Qualità della vita correlata allo stato di salute:

Brimica Genuair ha determinato un miglioramento clinicamente significativo nello stato di salute relativo specificamente alla malattia (valutata usando il questionario SGRQ [St. George's Respiratory Questionnaire]) nello studio AUGMENT, con un miglioramento nel punteggio totale di SGRQ rispetto al placebo di -4,35 unità ($p<0,0001$). La percentuale di pazienti nello studio AUGMENT che ha ottenuto un miglioramento clinicamente significativo dal basale nel punteggio totale SGRQ (definito come una riduzione di almeno 4 unità) è stata superiore con Brimica Genuair rispetto al placebo (rispettivamente, 58,2% verso 38,7%; $p<0,001$). Nello studio ACLIFORM-COPD, è stata osservata solo una piccola riduzione nel punteggio totale SGRQ rispetto al placebo a causa di una risposta maggiore al placebo non attesa ($p=0,598$) e le percentuali di pazienti che hanno ottenuto miglioramenti clinicamente significativi dal basale sono state 55,3% con Brimica Genuair e 53,2% con placebo ($p=0,669$).

Nell'analisi aggregata di questi due studi, Brimica Genuair ha determinato maggiori miglioramenti nel punteggio totale SGRQ rispetto a formoterolo (-1,7 unità; $p=0,018$) o ad acilidinio (-0,79 unità, $p=0,273$). Inoltre, una maggiore percentuale di pazienti che riceveva Brimica Genuair ha risposto con un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio totale SGRQ rispetto ad acilidinio e formoterolo (rispettivamente, 56,6% verso 53,9% e 52,2%; $p=0,603$ e $p=0,270$, rispettivamente).

Riduzioni delle esacerbazioni della BPCO

L'analisi di efficacia aggregata dei due studi di Fase III di 6 mesi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 29% nel tasso di esacerbazioni moderate o gravi (che richiedono un trattamento con antibiotici o corticosteroidi o sono causa di ricovero) con Brimica Genuair rispetto al placebo (tassi per paziente/anno: rispettivamente 0,29 verso 0,42; $p=0,036$).

Inoltre, Brimica Genuair ha ritardato in modo statisticamente significativo il tempo alla prima esacerbazione moderata o grave rispetto al placebo (hazard ratio=0,70; $p=0,027$).

Uso dei farmaci di salvataggio

Brimica Genuair ha ridotto l'uso dei farmaci di salvataggio durante i 6 mesi rispetto a placebo (di 0,9 spruzzi al giorno [$p < 0,0001$]), aclidinio (di 0,4 spruzzi/giorno [$p < 0,001$]) e formoterolo (di 0,2 spruzzi/giorno [$p = 0,062$]).

Volumi polmonari, resistenza fisica e attività fisica

L'effetto di Brimica Genuair sui volumi polmonari, sulla resistenza fisica e sull'attività fisica è stato studiato in uno studio clinico randomizzato a gruppi paralleli di 8 settimane, controllato verso placebo in pazienti con BPCO con iperinflazione (capacità residua funzionale [CFR] > 120%).

Dopo 4 settimane di trattamento Brimica Genuair ha implicato un miglioramento rispetto al placebo nella variazione rispetto al basale nella pre-dose del mattino (a valle) della CFR, l'endpoint primario, ma la differenza non è stata statisticamente significativa (-0,125 L; 95% CI = (-0,259; 0,010); $p = 0,069^*$).

Brimica Genuair ha mostrato miglioramenti rispetto al placebo nei volumi polmonari 2-3 ore dopo la dose (CFR = -0,366 L [95% CI = -0,515, -0,216; $p < 0,0001$]; volume residuo [VR] = - 0,465 L [95% CI = -0,648, -0,281; $p < 0,0001$] e capacità di ispirazione [CI] = 0,293 L [95% CI = 0,208; 0,378; $p < 0,0001$]).

Brimica Genuair ha anche mostrato miglioramenti nel tempo di resistenza fisica rispetto al placebo dopo 8 settimane di trattamento (55 secondi [95% CI = 5,6; 104,8; $p = 0,0292$], valore basale: 456 secondi).

Dopo 4 settimane di trattamento, Brimica Genuair ha migliorato il numero di passi al giorno rispetto al placebo (731 passi al giorno; 95% CI = 279; 1181; $p = 0,0016$) e ha ridotto la percentuale di pazienti inattivi (<6000 passi al giorno) [40,8% rispetto al 54,5%; $p < 0,0001$]. Miglioramenti nel punteggio totale del PROactive sono stati osservati nei pazienti trattati con Brimica Genuair rispetto al placebo ($p = 0,0002$).

Un programma di intervento comportamentale è stato aggiunto a entrambi i gruppi di trattamento per ulteriori 4 settimane. Il numero di passi al giorno nel gruppo di trattamento con Brimica Genuair è stato mantenuto con conseguente effetto del trattamento rispetto al placebo di 510 passi al giorno ($p = 0,1588$) e una riduzione rispetto al placebo nella percentuale di pazienti inattivi (<6000 passi al giorno) (41,5% rispetto a 50,4%; $p = 0,1134$).

*Poiché l'endpoint primario non ha raggiunto significatività statistica, tutti i *p-values* per gli endpoint secondari sono testati ad un livello di significatività nominale di 0,05 e non si può trarre alcuna inferenza statistica formale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Brimica Genuair in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando aclidinio e formoterolo sono stati somministrati in combinazione per via inalatoria, la farmacocinetica di ciascun componente non ha mostrato alcuna differenza significativa rispetto a quelle osservate quando i medicinali sono stati somministrati separatamente.

Assorbimento

Dopo l'inalazione di una singola dose di Brimica Genuair 340/12 microgrammi, aclidinio e formoterolo sono stati rapidamente assorbiti nel plasma, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche di picco entro 5 minuti dall'inalazione in soggetti sani ed entro 24 minuti dall'inalazione in pazienti con BPCO. Le concentrazioni plasmatiche di picco allo stato stazionario di aclidinio e formoterolo osservate in pazienti con BPCO trattati con Brimica Genuair due volte al giorno per 5 giorni sono state raggiunte entro 5 minuti dopo l'inalazione ed erano rispettivamente pari a 128 pg/ml e 17 pg/ml.

Distribuzione

La deposizione polmonare totale di aclidinio inalato attraverso Genuair è pari in media a circa il 30% della dose predeterminata. Il legame alle proteine plasmatiche dell'aclidinio determinato *in vitro* corrisponde con tutta probabilità al legame alle proteine dei metaboliti, a causa della rapida idrolisi dell'aclidinio nel plasma; il legame alle proteine plasmatiche è stato dell'87% per il metabolita acido carbossilico e del 15% per il metabolita alcol. La principale proteina plasmatica che lega l'aclidinio è l'albumina.

Il legame alle proteine plasmatiche (per il 34% principalmente all'albumina) del formoterolo va dal 61% al 64%. Non vi è alcuna saturazione dei siti di legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con le dosi terapeutiche.

Biotrasformazione

L'aclidinio è idrolizzato rapidamente ed estensivamente ad alcol e acido carbossilico, i suoi derivati farmacologicamente inattivi. I livelli plasmatici del metabolita acido sono circa 100 volte superiori rispetto a quelli del metabolita alcol e del principio attivo immutato dopo l'inalazione. L'idrolisi si verifica sia per via chimica (non enzimatica) che enzimatica da parte delle esterasi; la principale esterasi umana coinvolta nell'idrolisi è la butirilcolinesterasi. La bassa biodisponibilità assoluta dell'aclidinio inalato (<5%) è dovuta al fatto che l'aclidinio, sia esso depositato nel polmone o deglutito, subisce un'ampia idrolisi sistemica e pre-sistemica. La biotrasformazione tramite enzimi del CYP450 svolge un ruolo trascurabile nella clearance metabolica totale dell'aclidinio. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'aclidinio alla dose terapeutica o i suoi metaboliti non inibiscono né inducono alcun enzima del citocromo P450 (CYP450) e non inibiscono le esterasi (carbossilesterasi, acetilcolinesterasi e butirilcolinesterasi). Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'aclidinio o i suoi metaboliti non sono substrati o inibitori della glicoproteina P.

Il formoterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo. La via metabolica principale coinvolge un meccanismo di glucuronazione diretta, un'altra via metabolica è quella della O-demetilazione seguita dalla glucuronoconiugazione. Gli isoenzimi CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2A6 del citocromo P450 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni terapeuticamente rilevanti.

Eliminazione

In seguito a inalazione di Brimica Genuair 340/12 microgrammi, con campionamento di plasma fino a 24 ore dopo la dose, l'emivita terminale di eliminazione osservata varia da 11 a 33 ore per il bromuro di aclidinio e da 12 a 18 ore per formoterolo.

Le emivite effettive medie* osservate per aclidinio e per formoterolo (sulla base del rapporto di accumulo) è di circa 10 ore.

* *Emivita coerente con l'accumulo di prodotto basato su un regime posologico noto.*

In seguito a somministrazione endovenosa di 400 microgrammi di aclidinio radiomarcato a soggetti sani, circa l'1% della dose viene escreto come bromuro di aclidinio immutato nell'urina. Fino al 65% della dose viene eliminato sotto forma di metaboliti nell'urina e fino al 33% sotto forma di metaboliti nelle feci. In seguito a inalazione di 200 microgrammi e 400 microgrammi di aclidinio da parte di

soggetti sani o di pazienti con BPCO, l'escrezione urinaria di acildinio immutato è stata molto bassa, pari a circa lo 0,1% della dose somministrata, indicando che la clearance renale svolge un ruolo trascurabile nella clearance totale dell'acildinio dal plasma.

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata dal metabolismo epatico seguito dall'eliminazione renale. In seguito a inalazione, dal 6% al 9% della dose somministrata di formoterolo è escreta nelle urine immutata o come coniugati diretti del formoterolo.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con acildinio/formoterolo in soggetti anziani. Dal momento che non sono necessari aggiustamenti della dose sia per i medicinali a base di acildinio che di formoterolo nei pazienti anziani, non è giustificato alcun aggiustamento della dose per acildinio/formoterolo nei pazienti geriatrici.

Pazienti con danno renale e compromissione epatica

Non vi sono dati relativi all'uso specifico di acildinio/formoterolo in pazienti con danno renale o compromissione epatica. Dal momento che non sono necessari aggiustamenti della dose sia per i medicinali a base di acildinio che di formoterolo nei pazienti con danno renale o epatico, non è giustificato alcun aggiustamento della dose per acildinio/formoterolo.

Razza

In seguito a inalazioni ripetute di Brimica Genuair 340/12 microgrammi, l'esposizione sistemica di acildinio e formoterolo, come misurata da AUC, è simile nei pazienti giapponesi e caucasici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con acildinio e formoterolo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Gli effetti di acildinio negli studi preclinici in relazione alla tossicità riproduttiva (effetti fetotossici) e alla fertilità (lievi diminuzioni del tasso di concepimento, numero di corpi lutei e perdite pre- e post-impianto) sono stati osservati soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Formoterolo ha mostrato di ridurre la fertilità (perdite di impianto) nei ratti, nonché la sopravvivenza nel primo periodo postnatale e il peso alla nascita con elevata esposizione sistemica a formoterolo. Un lieve aumento dell'incidenza di leiomiomi dell'utero è stato osservato nei ratti e nei topi; un effetto che è considerato essere un effetto di classe nei roditori dopo l'esposizione a lungo termine a dosi elevate di agonisti del β_2 -adrenorecettore.

Gli studi preclinici che esaminano gli effetti di acildinio/formoterolo sui parametri cardiovascolari hanno mostrato un aumento della frequenza cardiaca e di aritmie in seguito ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo tale da essere di scarsa rilevanza per l'uso clinico. Questi effetti sono risposte farmacologiche aumentate note osservate con i β_2 -agonisti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare entro 60 giorni dall'apertura del sacchetto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere l'inalatore Genuair protetto all'interno del sacchetto sigillato fino all'inizio del periodo di somministrazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore Genuair è un dispositivo multicomponente realizzato in plastica (policarbonato, acrilonitrile-butadiene-stirene, poliossimetilene, poliestere-butilene-tereftalato, polipropilene, polistirene) e acciaio inossidabile. È di colore bianco, con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore arancione. Il boccaglio è coperto da un cappuccio protettivo rimovibile di colore arancione. L'inalatore viene fornito sigillato all'interno di un sacchetto protettivo di alluminio laminato contenente una bustina di gel di silice essiccante, inserito in una scatola di cartone.

Scatola contenente 1 inalatore da 30 dosi.

Scatola contenente 1 inalatore da 60 dosi.

Scatola contenente 3 inalatori, ciascuno da 60 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'Uso

Fasi preliminari

Legga queste istruzioni per l'Uso prima di iniziare ad usare questo medicinale.

Familiarizzare con i componenti di Genuair inalatore

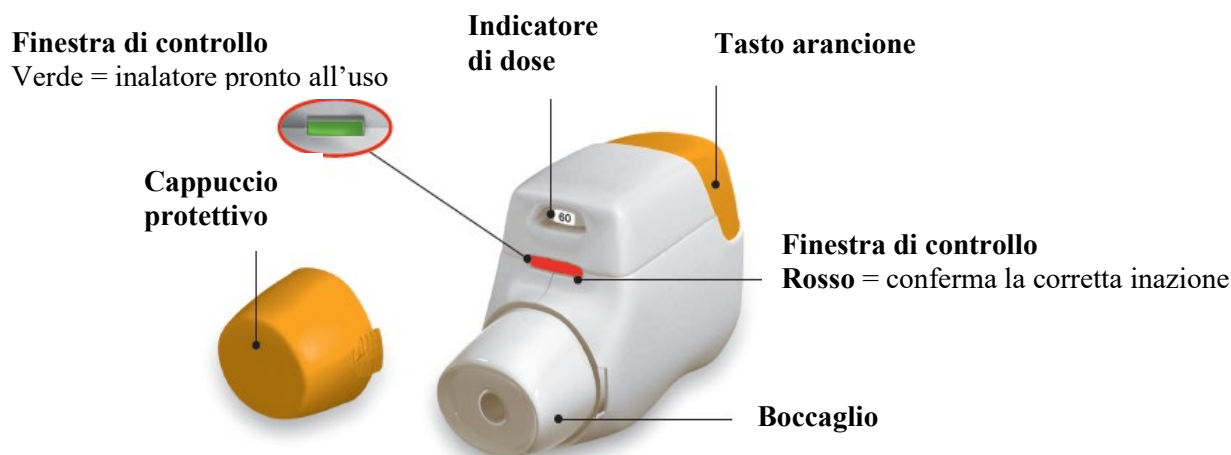
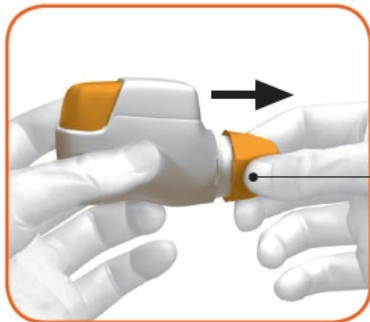


Figura A

Prima dell'uso:

- a. Prima del primo utilizzo, aprire il sacchetto sigillato ed estrarre l'inalatore dal sacchetto. Getti via il sacchetto e l'essiccante.
- b. Non premere il tasto arancione fino a quando non è pronto ad assumere una dose.
- c. Togliere il cappuccio premendo leggermente le frecce presenti su entrambi i lati (Figura B).



Premere qui
e tirare

Figura B

PASSAGGIO 1: Preparare la dose

- 1.1 Guardare nell'apertura del boccaglio e assicurarsi che niente lo stia bloccando (Figura C).
- 1.2 Guardare la finestra di controllo (deve essere rossa, Figura C).

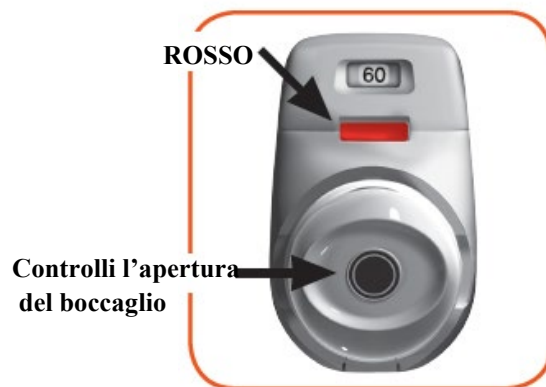


Figura C

- 1.3 Tenere l'inalatore orizzontale con il boccaglio verso di sé e il tasto arancione dritto verso l'alto (Figura D).



Figura D

1.4 Premere fino in fondo il tasto arancione per caricare la dose (Figura E).

Quando si preme il tasto fino in fondo la finestra di controllo cambia diventando da rossa a verde.

Assicurarsi che il tasto arancione sia dritto verso l'alto. **Non inclinare.**

1.5. Rilasciare il tasto arancione (Figura F).

Assicurarsi di aver rilasciato il tasto in modo che l'inalatore funzioni correttamente.



Figura E



Figura F

Fermarsi e Controllare:

1.6 Assicurarsi che la finestra di controllo sia ora diventata verde (Figura G).

Il suo medicinale è pronto per essere inalato.

Passare al 'PASSAGGIO 2: Inalare il medicinale'.



Figura G

Cosa fare se la finestra di controllo è ancora rossa dopo aver premuto il tasto (Figura H).



Figura H

La dose non è preparata. **Torni indietro al 'PASSAGGIO 1 Preparare la dose' e ripeta i passaggi da 1.1.a 1.6.**

PASSAGGIO 2: Inalare il medicinale

Legga per intero i passaggi da 2.1 a 2.7 prima dell'uso. Non inclinare.

2.1 Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed **espiri completamente**. Non espirare mai nell'inalatore (Figura I).



Figura I

2.2 Tenere la testa dritta, metta il boccaglio tra le labbra, e chiuda le labbra saldamente intorno ad esso (Figura J).

Non tenga il tasto arancione premuto mentre sta inalando.



Figura J

2.3 Faccia **un respiro forte e profondo** con la bocca. Tenga il respiro il più a lungo possibile.

Si sentirà un 'clic' che Le segnala che sta inalando correttamente. Tenga il respiro il più a lungo possibile dopo aver sentito il 'clic'. Alcuni pazienti possono non sentire il 'clic'. Usi la finestra di controllo per assicurarsi che ha inalato correttamente.

2.4 Allontani l'inalatore dalla bocca.

2.5 Tenga il respiro il più a lungo possibile.

2.6 Espiri lentamente lontano dall'inalatore.

Alcuni pazienti potrebbero avvertire una sensazione di granulosità in bocca, o un lieve sapore dolciastro o amarognolo. Non assuma una dose supplementare anche se non avverte alcun sapore o non percepisce nulla dopo l'inalazione.

Fermarsi e Controllare:

2.7 Assicurarsi che la finestra di controllo sia ora diventata rossa (Figura K). Questo significa che ha inalato il medicinale correttamente.



Figura K

Cosa deve fare se la finestra è ancora verde dopo l'inalazione (Figura L).



Figure L

Questo significa che non ha inalato il medicinale correttamente. **Torni indietro al ‘PASSAGGIO 2 Inalare il medicinale’ e ripeta i passaggi da 2.1 a 2.7.**

Se la finestra di controllo non è ancora diventata rossa, potrebbe aver dimenticato di rilasciare il tasto arancione prima di inalare, o potrebbe non aver inalato abbastanza. Se ciò si verifica, provi di nuovo. Si assicuri di aver rilasciato il tasto arancione, e di aver espirato completamente. Poi faccia un respiro forte e profondo con la bocca attraverso il boccaglio.

Contatti il Suo medico se la finestra di controllo è ancora verde dopo tentativi ripetuti.

Prima il cappuccio protettivo indietro verso il boccaglio dopo ogni uso (Figura M), per prevenire la contaminazione dell'inalatore con polvere o altri materiali. Deve smaltire il Suo inalatore se ha perso il cappuccio.

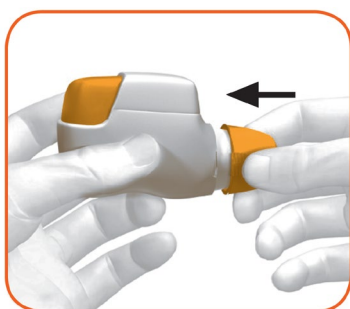


Figura M

Informazioni aggiuntive

Cosa deve fare se accidentalmente ha preparato una dose?

Conservi il Suo inalatore con il cappuccio protettivo posizionato su di esso fino a quando non deve inalare il medicinale, poi rimuova il cappuccio ed inizi dal passaggio 1.6.

Come funziona l'indicatore di dose?

- L'indicatore di dose mostra il numero totale di dosi rimaste nell'inalatore (Figura N).
- Al primo uso, ogni inalatore contiene almeno 60 dosi, o almeno 30 dosi, a seconda della confezione.
- Ogni volta che si carica una dose premendo il tasto arancione, l'indicatore di dose si sposta di piccoli intervalli fino al numero successivo (50, 40, 30, 20, 10, o 0).

Quando deve richiedere un nuovo inalatore?

Deve richiedere un nuovo inalatore:

- Se il suo inalatore appare danneggiato o se ha perso il cappuccio, o

- Quando una **banda rossa** appare nell'indicatore di dose, questo significa che è quasi vuoto (Figura N), o
- Se il Suo inalatore è vuoto (Figura O).

L'indicatore di dose si sposta lentamente da 60 a 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.

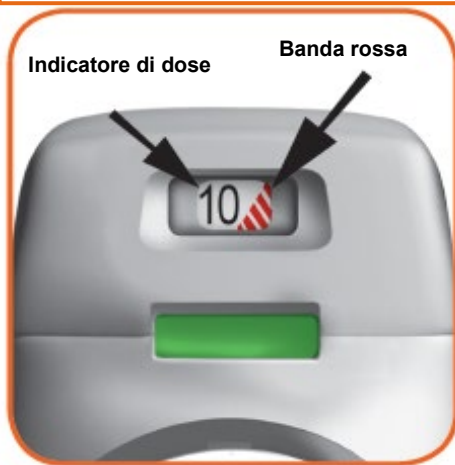


Figura N

Come si sa che l'inalatore è vuoto?

Quando il tasto arancione non ritorna completamente verso l'alto e rimane bloccato in posizione intermedia, si è raggiunta l'ultima dose (Figura O). Sebbene il tasto arancione è bloccato, l'ultima dose può essere comunque inalata. Dopo questa dose l'inalatore non può essere utilizzato di nuovo e bisogna iniziare ad usare un nuovo inalatore.



Figura O

Come pulire l'inalatore?

Non usare MAI l'acqua per pulire l'inalatore, poichè questo può danneggiare il medicinale.

Se desidera pulire il Suo inalatore, strofini la parte esterna del boccaglio con un tessuto asciutto o un tovagliolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2014
Data del rinnovo più recente: 23 agosto 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi polvere per inalazione
aclidinio/formoterolo fumarato diidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 396 microgrammi di bromuro di aclidinio (equivalenti a 340 microgrammi di aclidinio) e 11,8 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: lattosio
Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione
1 inalatore contenente 30 dosi
1 inalatore contenente 60 dosi
3 inalatori, ciascuno contenente 60 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro 60 giorni dall'apertura del sacchetto.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere l'inalatore Genuair protetto all'interno del sacchetto sigillato fino all'inizio del periodo di somministrazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Covis (Covis logo)

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/963/001 1 inalatore con 60 dosi
EU/1/14/963/002 3 inalatori con 60 dosi ciascuno
EU/1/14/963/003 1 inalatore con 30 dosi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

brimica genuair

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SACCHETTO DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi polvere per inalazione
aclidinio/formoterolo fumarato diidrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Covis (Covis logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro 60 giorni dall'apertura del sacchetto.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Tenere l'inalatore Genuair protetto all'interno del sacchetto sigillato fino all'inizio del periodo di somministrazione.

[freccia] Strappare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELL'INALATORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Brimica Genuair 340 mcg/12 mcg polvere per inalazione
aclidinio/formoterolo fumarato diidrato

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Utilizzare entro 60 giorni dall'apertura del sacchetto.
Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 dosi
60 dosi

6. ALTRO

Covis (Covis logo)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi polvere per inalazione aclidinio/formoterolo fumarato diidrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Brimica Genuair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Brimica Genuair
3. Come usare Brimica Genuair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Brimica Genuair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Istruzioni per l'Uso

1. Che cos'è Brimica Genuair e a cosa serve

Che cos'è Brimica Genuair

Questo medicinale contiene due principi attivi aclidinio e formoterolo fumarato diidrato. Entrambi appartengono a un gruppo di farmaci chiamati broncodilatatori. I broncodilatatori rilassano la muscolatura delle vie aeree, il che consente alle vie aeree di aprirsi di più, e aiutano a respirare più facilmente. L'inalatore Genuair rilascia i principi attivi direttamente nei polmoni quando Lei inspira.

A che cosa serve Brimica Genuair

Brimica Genuair è usato per pazienti adulti con difficoltà respiratorie dovute a una malattia polmonare chiamata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), nella quale le vie aeree e le sacche d'aria nei polmoni sono danneggiate o si bloccano. Aprendo le vie respiratorie, il medicinale aiuta ad alleviare i sintomi quali il respiro affannoso. L'uso regolare di Brimica Genuair riduce gli effetti della BPCO nella vita di tutti i giorni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Brimica Genuair

Non usi Brimica Genuair:

- se è allergico all'aclidinio, al formoterolo fumarato diidrato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nella Sezione 6) **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Brimica Genuair, se manifesta uno dei seguenti sintomi/condizioni:

- se ha l'asma. Questo medicinale non deve essere usato per il trattamento dell'asma;
- se ha problemi di cuore;
- se soffre di epilessia;
- se ha problemi alla ghiandola tiroidea (tireotossicosi);
- se ha un tumore in una delle ghiandole surrenali (feocromocitoma);
- se ha problemi ad urinare o problemi dovuti a un ingrossamento della prostata;
- se ha una condizione oculare chiamata glaucoma ad angolo stretto, che provoca ipertensione oculare.

Interrompa l'assunzione di Brimica Genuair e si rivolga immediatamente al medico se manifesta una delle condizioni seguenti:

- se avverte un'improvvisa oppressione toracica, tosse, respiro sibilante o affanno immediatamente dopo aver usato il medicinale. Vedere la Sezione 4..

Brimica Genuair è indicato come terapia di mantenimento (a lungo termine) della BPCO. Non deve usare questo medicinale per trattare attacchi improvvisi di affanno o respiro sibilante.

Se i sintomi comuni della BPCO (affanno, respiro sibilante, tosse) non migliorano o peggiorano durante l'uso di Brimica Genuair, può continuare a usarlo ma deve consultare il medico il prima possibile perché potrebbe aver bisogno di un altro medicinale.

Se vede aloni attorno alle luci o immagini colorate, avverte dolore o disturbi agli occhi o soffre di temporaneo offuscamento della vista, deve consultare il medico il prima possibile.

La bocca secca, osservata con medicinali come Brimica Genuair, a lungo termine può essere associata a carie dentali, pertanto, è importante fare attenzione all'igiene orale.

Bambini e adolescenti

Brimica Genuair non deve essere usato in bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Brimica Genuair

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Se usa Brimica Genuair con altri medicinali, l'effetto di Brimica Genuair o degli altri medicinali potrebbe essere alterato.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- Qualsiasi farmaco che potrebbe essere simile a Brimica Genuair per trattare le difficoltà respiratorie.
- Medicinali che riducono la quantità di potassio nel sangue. Fra questi:
 - corticosteroidi assunti per via orale (come il prednisolone);
 - diuretici (come furosemide o idroclorotiazide);
 - alcuni medicinali usati per trattare condizioni respiratorie (come la teofillina).
- Medicinali che prendono il nome di betabloccanti che possono essere usati per trattare l'ipertensione o altri problemi cardiaci (come l'atenololo o il propranololo) o per trattare il glaucoma (come il timololo).
- Medicinali che possono causare un tipo di alterazione dell'attività elettrica del cuore nota come prolungamento dell'intervallo QT (osservabile con l'elettrocardiogramma). Questi includono medicinali per il trattamento di:
 - depressione (come inibitori della monoamino-ossidasi o antidepressivi triciclici);
 - infezioni batteriche (come eritromicina, claritromicina, telitromicina);
 - reazioni allergiche (antistaminici).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale. Non deve usare Brimica Genuair se è in gravidanza o se sta allattando, salvo nel caso in cui il medico le abbia detto di farlo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Brimica Genuair non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In alcuni pazienti, questo medicinale può provocare visione offuscata o capogiri. Se lamenta uno qualsiasi di questi effetti, non guidi o usi macchinari fino a quando i capogiri non siano passati o la vista non sia tornata normale.

Brimica Genuair contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come usare Brimica Genuair

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose raccomandata è un'inalazione al mattino e un'inalazione alla sera.
- Può usare Brimica Genuair in qualsiasi momento prima o dopo l'assunzione di cibo o bevande.
- Gli effetti di Brimica Genuair durano 12 ore; pertanto deve cercare di usare Brimica Genuair alla stessa ora ogni mattino e ogni sera. In questo modo si garantisce che nell'organismo sia presente sempre una quantità sufficiente di farmaco, aiutandola a respirare più facilmente durante tutto il giorno e la notte. Prenda la sua medicina a intervalli regolari, la aiuterà anche a ricordare di usarlo.
- La dose raccomandata può essere utilizzata in pazienti anziani e in pazienti con problemi renali o epatici. Non sono necessari aggiustamenti della dose per questi pazienti.
- Brimica Genuair è per uso inalatorio.
- **Istruzioni per l'uso:** per istruzioni su come usare l'inalatore Genuair, consulti le Istruzioni per l'Uso. Se ha dei dubbi su come usare Brimica Genuair, si rivolga al medico o al farmacista.
- .

La BPCO è una malattia cronica, pertanto Brimica Genuair è per un uso a lungo termine. Si raccomanda di usare il medicinale ogni giorno, due volte al giorno, e non solo quando si avvertono problemi respiratori o altri sintomi della BPCO.

Se usa più Brimica Genuair di quanto deve

Se ritiene di aver usato più Brimica Genuair di quanto deve, ha maggiori probabilità di manifestare alcuni dei suoi effetti indesiderati, come visione offuscata, bocca secca, sensazione di malessere, tremolii/tremori, cefalea, palpitazioni o aumento della pressione sanguigna, quindi deve rivolgersi immediatamente al medico o recarsi al pronto soccorso più vicino. Mostri la confezione di Brimica Genuair. Possono essere necessarie cure mediche.

Se dimentica di prendere Brimica Genuair

Se dimentica una dose di Brimica Genuair, assuma la dose il prima possibile e assumi la dose successiva alla solita ora. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Brimica Genuair

Questo medicinale è destinato all'uso a lungo termine. Se desidera interrompere il trattamento, ne parli prima con il medico, perché i sintomi potrebbero peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di assumere il medicinale e contatti il medico immediatamente se:

- Presenta gonfiore del viso, della gola, delle labbra o della lingua (con o senza difficoltà di respirazione o deglutizione), forti urti pruriginosi sulla pelle (orticaria) in quanto questi possono

essere i sintomi di una reazione allergica. La frequenza di questa reazione non può essere stimata dai dati disponibili.

- Presenta tensione al torace, la tosse, il respiro affannoso o l'affanno subito dopo aver usato il medicinale. Questi possono essere i segni di una condizione chiamata "broncospasmo paradossale", che è una contrazione eccessiva e prolungata dei muscoli delle vie aeree subito dopo il trattamento con un broncodilatatore. Questa reazione può verificarsi raramente (può interessare fino a 1 persona su 1.000).

Alcuni di questi potrebbero essere gravi: se manifesta uno di questi effetti indesiderati, si rivolga immediatamente al medico.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Debolezza o contrazioni muscolari e/o alterazione del ritmo cardiaco, dal momento che potrebbero essere segni di una riduzione della quantità di potassio nel sangue
- Stanchezza, aumento della sete e/o necessità di urinare più di frequente del solito, dal momento che potrebbero essere segni di un aumento della quantità di zuccheri nel sangue
- Palpitazioni, dal momento che potrebbero essere un segno di battito cardiaco insolitamente accelerato o di alterazione del ritmo cardiaco

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Improvvisa difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, della gola, delle labbra o del viso, eruzione e/o prurito cutanei - questi potrebbero essere segni di una reazione allergica.

Altri effetti indesiderati che si possono manifestare durante l'uso di Brimica Genuair:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Combinazione di mal di gola e naso che cola – questi potrebbero essere segni di nasofaringite
- Cefalea
- Minzione dolorosa e/o frequente – questi potrebbero essere segni di infezione del tratto urinario
- Tosse
- Diarrea
- Naso otturato, che cola, o chiuso e/o dolore o sensazione di pressione alle gote o alla fronte – questi potrebbero essere segni di sinusite
- Capogiri
- Crampi muscolari
- Nausea (sensazione di malessere)
- Difficoltà ad addormentarsi
- Bocca secca
- Dolore muscolare
- Ascesso (infezione) dei tessuti alla base di un dente
- Livelli ematici aumentati di una proteina presente nel muscolo che prende il nome di creatinfosfochinasi
- Brividi/tremori
- Ansia

Non comuni

- Battito cardiaco accelerato (tachicardia)
- Battito cardiaco anormale o irregolare (aritmie cardiache)
- Dolore al petto o sensazione di oppressione toracica (angina pectoris)
- Visione offuscata
- Alterazioni del suono della voce (disfonia)
- Difficoltà a urinare o sensazione che la vescica non sia completamente svuotata (ritenzione urinaria)
- Alterazione del tracciato cardiaco (prolungamento dell'intervallo QT) che potrebbero portare ad alterazione del ritmo cardiaco
- Alterazione del gusto (disgeusia)

- Irritazione alla gola
- Infiammazione della mucosa della bocca (stomatite)
- Aumento della pressione sanguigna
- Agitazione
- Eruzione cutanea
- Prurito cutaneo

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Brimica Genuair

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dell'inalatore, sulla scatola e sul sacchetto dell'inalatore dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere l'inalatore Genuair protetto all'interno del sacchetto sigillato fino all'inizio del periodo di somministrazione.

Utilizzare entro 60 giorni dall'apertura del sacchetto.

Non usi Brimica Genuair se nota che la confezione è danneggiata o evidenzia segni visibili di deterioramento.

Dopo aver assunto l'ultima dose, l'inalatore deve essere gettato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Brimica Genuair

- I principi attivi sono aclidinio e formoterolo fumarato diidrato. Ogni dose erogata (la dose in uscita dal boccaglio) contiene 396 microgrammi di bromuro di aclidinio, equivalenti a 340 microgrammi di aclidinio e 11,8 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
- L'altro componente è il lattosio monoidrato (per ulteriori informazioni, vedere la parte finale della sezione 2 sotto "Brimica Genuair contiene lattosio").

Descrizione dell'aspetto di Brimica Genuair e contenuto della confezione

Brimica Genuair è una polvere per inalazione bianca o quasi bianca.

L'inalatore Genuair è un dispositivo bianco, con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione arancione. Il boccaglio è coperto da un cappuccio protettivo rimovibile di colore arancione. Viene fornito sigillato all'interno di un sacchetto protettivo di alluminio laminato contenente una bustina di essiccante. Dopo aver rimosso l'inalatore dal sacchetto, il sacchetto e il disidratante devono essere gettati via.

Confezioni fornite:

Scatola contenente 1 inalatore da 30 dosi.

Scatola contenente 1 inalatore da 60 dosi.

Scatola contenente 3 inalatori, ciascuno da 60 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Paesi Bassi

Produttore:

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Italia

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

Κύπρος Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Latvija

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzioni per l'Uso

Questo paragrafo contiene informazioni su come usare l'inalatore Genuair. È importante leggere queste informazioni poiché Genuair potrebbe funzionare diversamente rispetto agli inalatori che ha usato precedentemente. In caso di dubbi su come usare l'inalatore, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere per assistenza.

Le Istruzioni per l'Uso sono divise in due nelle seguenti sezioni:

- Fasi preliminari
- Passaggio 1: Preparare la dose
- Passaggio 2: Inalare il medicinale
- Informazioni aggiuntive

Fasi preliminari

Legga queste Istruzioni per l'Uso prima di iniziare ad usare questo medicinale.

Familiarizzare con i componenti di Genuair inalatore.

Finestra di controllo

Verde = inalatore pronto all'uso

Indicatore di dose

Tasto arancione

Cappuccio protettivo

Finestra di controllo

Rosso= conferma la corretta inalazione

Boccaglio

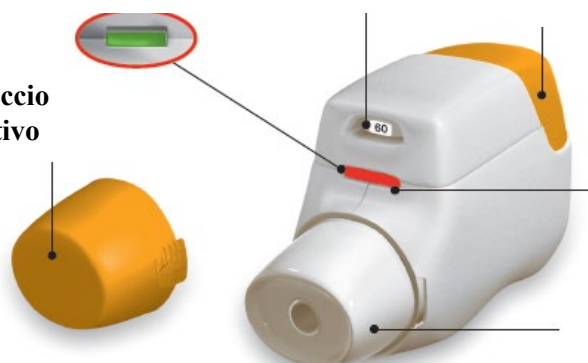
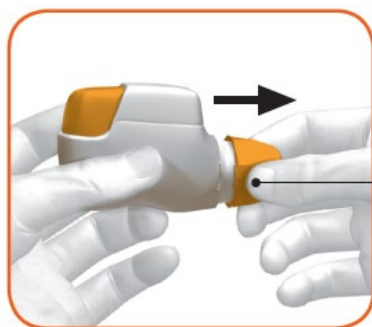


Figura A

Prima dell'uso:

- Prima del primo utilizzo, aprire il sacchetto sigillato ed estrarre l'inalatore. Getti via il sacchetto e l'essiccante.
- Non premere il tasto arancione fino a quando non è pronto ad assumere una dose.
- Togliere il cappuccio premendo leggermente le frecce presenti su entrambi i lati (Figura B).



Premere qui
e tirare

Figura B

PASSAGGIO 1: Preparare la dose:

- 1.1 Guardare nell'apertura del boccaglio e assicurarsi che niente lo stia bloccando (Figura C).
- 1.2 Guardare la finestra di controllo (deve essere rossa, Figura C).

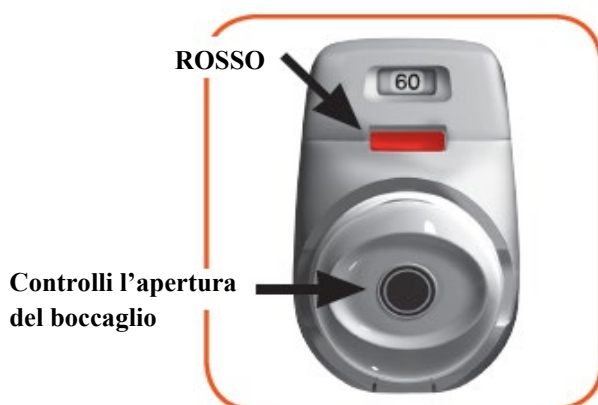


Figura C

1.3 Tenere l'inalatore orizzontale con il boccaglio verso di sé e il tasto arancione dritto verso l'alto (Figura D).



Figura D

1.4 Premere fino in fondo il tasto arancione per caricare la dose (Figura E).

Quando si preme il tasto fino in fondo la finestra di controllo cambia diventando da rossa a verde.

Assicurarsi che il tasto arancione sia dritto verso l'alto. **Non inclinare.**

1.5. Rilasciare il tasto arancione (Figura F).

Assicurarsi di aver rilasciato il tasto in modo che l'inalatore possa funzionare correttamente.



Figura E



Figura F

Fermarsi e Controllare:

1.6 Assicurarsi che la finestra di controllo sia ora diventata verde (Figura G).

Il suo medicinale è pronto per essere inalato.

Passare al 'PASSAGGIO 2: Inalare il medicinale'.



Figura G

Cosa fare se la finestra di controllo è ancora rossa dopo aver premuto il tasto (Figura H).



Figure H

La dose non è preparata. Torni indietro al 'PASSAGGIO 1 Preparare la dose' e ripeta i passaggi da 1.1 a 1.6.

PASSAGGIO 2: Inalare il medicinale

Legga per intero i passaggi da 2.1 a 2.7 prima dell'uso. Non inclinare.

2.1 Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed **espiri completamente**. Non espirare mai nell'inalatore (Figura I).



Figura I

2.2 Tenere la testa dritta, metta il boccaglio tra le labbra, e chiuda le labbra saldamente intorno ad esso (Figura J).

Non tenga il tasto arancione premuto mentre sta inalando.

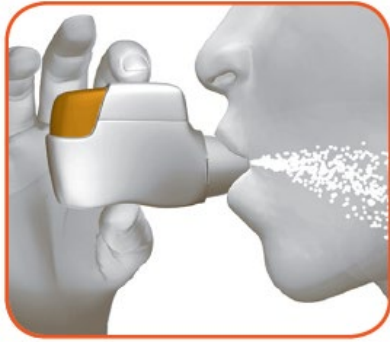


Figura J

2.3 Faccia **un respiro forte e profondo** con la bocca. Tenga il respiro il più a lungo possibile.

Si sentirà un 'clic' che Le segnala che sta inalando correttamente. Tenga il respiro il più a lungo possibile dopo aver sentito il 'clic'. Alcuni pazienti possono non sentire il 'clic'. Usi la finestra di controllo per assicurarsi che ha inalato correttamente.

2.4 Allontani l'inalatore dalla bocca.

2.5 Tenga il respiro il più a lungo possibile.

2.6 Espiri lentamente lontano dall'inalatore.

Alcuni pazienti potrebbero avvertire una sensazione di granulosità in bocca, o un lieve sapore dolciastro o amarognolo. Non assuma una dose supplementare anche se non avverte alcun sapore o non percepisce nulla dopo l'inalazione.

Fermarsi e Controllare:

2.7 Assicurarsi che la finestra di controllo sia ora diventata rossa (Figura K). Questo significa che ha inalato il medicinale correttamente.



Figura K

Cosa fare se la finestra di controllo è ancora verde dopo l'inalazione (Figura L).



Figura L

Questo significa che non ha inalato il medicinale correttamente. **Torni indietro al 'PASSAGGIO 2 Inalare il medicinale' e ripeta i passaggi da 2.1 a 2.7.**

Se la finestra di controllo non è ancora diventata rossa potrebbe aver dimenticato di rilasciare il tasto arancione prima di inalare, o potrebbe non aver inalato abbastanza. Se ciò si verifica, provi di nuovo. Si assicuri di aver rilasciato il tasto arancione, e di aver espirato completamente. Poi, faccia un respiro forte e profondo con la bocca attraverso il boccaglio.

Contatti il Suo medico se la finestra di controllo è ancora verde dopo tentativi ripetuti.

Prema il cappuccio protettivo indietro verso il boccaglio dopo ogni uso (Figura M), per prevenire la contaminazione dell'inalatore con polvere o altri materiali. Deve smaltire il Suo inalatore se ha perso il cappuccio.

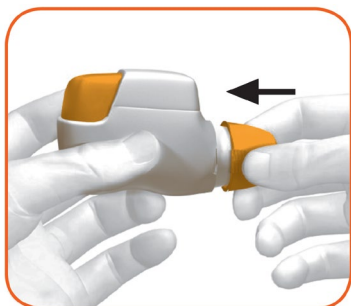


Figura M

Informazioni aggiuntive

Cosa deve fare se accidentalmente ha preparato una dose?

Conservi il Suo inalatore con il cappuccio protettivo posizionato su di esso fino a quando non deve inalare il medicinale, poi rimuova il cappuccio ed inizi dal passaggio 1.6.

Come funziona l'indicatore di dose?

- L'indicatore di dose mostra il numero totale di dosi rimaste nell'inalatore (Figura N).
- Al primo uso, ogni inalatore contiene almeno 60 dosi, o almeno 30 dosi, a seconda della confezione.
- Ogni volta che si carica una dose premendo il tasto arancione, l'indicatore di dose si sposta di piccoli intervalli fino al numero successivo (50, 40, 30, 20, 10, o 0).

Quando deve richiedere un nuovo inalatore?

Deve richiedere un nuovo inalatore:

- Se il suo inalatore appare danneggiato o se ha perso il cappuccio, o
- Quando una **banda rossa** appare nell'indicatore di dose, questo significa che è quasi vuoto (Figura N), o
- Se il Suo inalatore è vuoto (Figura O).

L'indicatore di dose si sposta lentamente da 60 a 0:
60, 50, 40, 30, 20, 10 ,0.



Figura N

Come si sa che l'inalatore è vuoto?

Quando il tasto arancione non ritorna completamente verso l'alto e rimane bloccato in posizione intermedia, si è raggiunta l'ultima dose (Figura O). Sebbene il tasto arancione è bloccato, l'ultima dose può essere comunque inalata. Dopo questa dose l'inalatore non può essere utilizzato di nuovo e bisogna iniziare a usare un nuovo inalatore.



Figura O

Come pulire l'inalatore?

Non usare MAI l'acqua per pulire l'inalatore, poichè questo può danneggiare il farmaco.

Se desidera pulire il Suo inalatore, strofini la parte esterna del boccaglio con un tessuto asciutto o un tovagliolo.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI
TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) per il rapporto finale dello studio non interventistico PASS imposto per i medicinali menzionati sopra, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

I risultati dello studio mostrano che aclidinio aumenta il rischio di aritmie cardiache e fibrillazione atriale rispetto ai LABA e altri LAMA. Inoltre, i risultati mostrano anche che aclidinio/formoterolo FDC aumenta il rischio di eventuali aritmie cardiache e fibrillazione atriale rispetto ai LABA o altre combinazioni LAMA/LABA. Pertanto, alla luce dei dati disponibili sul rapporto finale dello studio PASS, il PRAC ha ritenuto che debbano essere apportate modifiche alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche dei risultati dello studio per i medicinali menzionati sopra, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio di tali medicinali sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali menzionati sopra.