

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja. Ovo će omogućiti da se pribave nove bezbjedonosne informacije o lijeku. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svako neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte poglavlje 4.8 kako da prijavljujete neželjena dejstva lijeka.

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BRETARIS GENUAIR

322 mikrograma, prašak za inhaliranje

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem:

Svaka isporučena doza sadrži oko 12 mg laktoze (kao monohidrata).

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhaliranje.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Bretaris Genuair je indiciran u terapiji održavanja bronhodilatacije za ublažavanje simptoma kod odraslih bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOPB) (vidjeti poglavlje 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza je jedna inhalacija od 322 mikrograma aklidinijuma dva puta dnevno.

Ako se jedna doza propusti, narednu dozu treba uzeti što prije. Ako je uskoro vrijeme za narednu dozu lijeka, propuštenu dozu treba preskočiti.

##### *Stariji*

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

##### *Oštećenje bubrega*

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

##### *Oštećenje jetre*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Bretaris Genuair u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) za indikaciju HOPB-a.

##### Način primjene

Inhalaciona primjena.

Pacijente treba uputiti kako se ovaj lijek pravilno upotrebljava, budući da inhalator Genuair može raditi drugačije od inhalatora koji su pacijenti prethodno koristili. Važno je uputiti pacijente da pažljivo pročitaju Upute za upotrebu, koji se pakuje zajedno sa svakim inhalatorom.

Upute za upotrebu potražite u poglavlju 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aklidinijum bromid ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

#### Paradoksalni bronhospazam:

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

#### Pogoršanje bolesti:

Aklidinijum bromid se primjenjuje za održavanje bronhodilatacije i ne smije se koristiti za ublažavanje akutnih epizoda bronhospazma, tj. kao lijek za spašavanje. Ako za vrijeme liječenja aklidinijumim bromidom dođe do promjene intenziteta HOPB-a te bolesnik treba dodatni lijek za brzo ublažavanje simptoma, potrebno je ponovo procijeniti stanje bolesnika i njegovu terapiju.

#### Kardiovaskularni efekti:

Bretaris Genuair treba koristiti oprezno kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda u prethodnih 6 mjeseci, pacijenata sa nestabilnom anginom, novo dijagnosticiranom aritmijom u prethodna 3 mjeseca, ili hospitalizacijom u prethodnih 12 mjeseci zbog srčane insuficijencije klase III i IV prema „New York Heart Association“ (NYHA) klasifikaciji. Iskustvo bolesnika sa kardiovaskularnim komorbiditetom u kliničkim ispitivanjima je ograničeno (vidjeti poglavlje 5.1.). Na ove uslove može uticati antiholinergički mehanizam djelovanja.

#### Antiholinergičko djelovanje:

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

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

#### Pomoćne supstance:

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom ukupne laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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

Istovremena primjena aklidinijum bromida s drugim antiholinergicima nije ispitana i ne preporučuje se. Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcije lijekova *in vivo*, aklidinijum bromid za inhalaciju se koristio istovremeno sa drugim lijekovima za HOPB uključujući simpatomimetičke bronhodilatatore, metilksantine, te oralne i inhalacione steroide bez kliničkih dokaza o interakciji lijekova.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da se ne očekuju interakcije terapijske doze aklidinijum bromida ili metabolita aklidinijum bromida s lijekovima koji su supstrati P-glikoproteina (P-gp) ili aktivne supstance koji se metaboliziraju putem citohroma P450 (CYP 450) i esterazama (vidjeti poglavlje 5.2).

### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni aklidinijum bromida kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su fetotoksičnost samo pri puno višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinijum bromidom kod ljudi (vidjeti poglavlje 5.3). Aklidinijum bromid treba koristiti tokom trudnoće samo ako je očekivana korist veća od potencijalnih rizika.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aklidinijum bromid odnosno njegovi metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Ispitivanja na životinjama su pokazala izlučivanje manjih količina aklidinijum bromida odnosno metabolita u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Odluka da li se treba prekinuti dojenje ili liječenje/suzdržati od terapije sa Bretaris Genuair mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

## Plodnost

Ispitivanja na štakorima su pokazala blago smanjenu plodnost tek pri puno višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinijum bromidu kod ljudi (vidjeti poglavlje 5.3). Smatra se malo vjerovatnim da će aklidinijum bromid davan u preporučenoj dozi uticati na plodnost kod ljudi.

## **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Aklidinijum bromid može malo uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pojava glavobolje, vrtoglavica ili zamagljenog vida nakon primjene aklidinijum bromida (vidjeti poglavlje 4.8) može uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

## **4.8 Neželjena dejstva**

### **Sažetak sigurnosnog profila**

Najčešće prijavljena neželjena dejstva lijeka Bretaris Genuair bila su glavobolja (6,6%) i nazofaringitis (5,5%).

### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost neželjenih dejstava u nastavku temelji se na postotku incidenci (tj. događajima koji se pripisuju lijeku Bretaris Genuair), zabilježenih s Bretaris Genuair 322 µg (636 pacijenata) u združenoj analizi jednog 6-mjesečnog i dva 3-mjesečna randomizirana, placebo kontrolisana klinička ispitivanja.

Placebo kontrolisano ispitivanje nad 1791 pacijentom, sa umjerenim do vrlo teškim HOPB-om liječenih Bretaris Genuairom do 36 mjeseci, nije pokazalo druga neželjena dejstva.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je prema kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), neuobičajeno ( $\geq 1/1\ 000$  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).

Sistemska klasifikacija	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Sinuzitis	Često
	Nazofaringitis	Često
Poremećaj imunog sistema	Preosjetljivost	Rijetko
	Angioedem	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Anafilaktički šok	Nepoznato
	Glavobolja	Često
Poremećaji oka	Vrtoglavica	Neuobičajeno
	Zamagljen vid	Neuobičajeno
Srčani poremećaji	Tahikardija	Neuobičajeno
	Palpitacija	Neuobičajeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
	Disfonija	Neuobičajeno
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Često
	Mučnina	Često
	Suha usta	Neuobičajeno
	Stomatitis	Neuobičajeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Neuobičajeno
	Pruritus	Neuobičajeno
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta	Zadržavanje mokraće	Neuobičajeno

### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Visoke doze aklidinijum bromida mogu dovesti do antiholinergičkih znakova i simptoma. Međutim jednostruke inhalirane doze do 6000 µg aklidinijum bromida su davane zdravim ispitanicima bez sistemskih antiholinergičkih neželjenih dejstava. Osim toga nisu zabilježena klinički značajna neželjena dejstva nakon doze do 800 µg aklidinijum bromida koja se kod zdravih ispitanika primjenjivala dva puta dnevno, tokom 7 dana.

Malo je vjerovatno da će doći do akutnog trovanja nehlotičnim gutanjem aklidinijum bromida zbog slabe oralne bioraspodivnosti i mehanizma doziranja udisanjem kroz Genuair inhalator.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za opstruktivne bolesti pluća, antiholinergici;  
ATC oznaka: R03BB05.

#### Mehanizam djelovanja

Aklidinijum bromid je kompetitivni, selektivni antagonist muskarinskih receptora (poznat i pod nazivom antiholinergik), s dužim vremenom vezanja na M3 nego na M2 receptorima. M3 receptori učestvuju u kontrakciji glatkih mišića dišnih puteva. Inhalirani aklidinijum bromid djeluje lokalno u plućima kao antagonist M3 receptora glatkih mišića dišnih puteva i izaziva bronhodilataciju. Neklinička ispitivanja s aklidinijumom *in vitro* i *in vivo* pokazala su brzu, dozno ovisnu i dugotrajnu inhibiciju bronhokonstrukcije izazvane acetilholinom. Aklidinijum bromid se brzo razgrađuje u plazmi, te je stoga nivo sistemskih antiholinergičkih neželjenih dejstava nizak.

#### Farmakodinamički efekti

U kliničkim ispitivanjima efikasnosti, Bretaris Genuair je pokazao klinički značajna poboljšanja plućne funkcije (mjereno forsiranim izdisajnim volumenom u prvoj sekundi [FEV1]) tokom 12 sati nakon jutarnje i večernje primjene, koja su bila vidljiva u roku od 30 minuta nakon prve doze (povećanje od početne vrijednosti za 124-133 mL). Maksimalna bronhodilatacija je postignuta unutar 1-3 sata nakon doziranja uz srednju vrijednost vršnog poboljšanja FEV1 u odnosu na početnu vrijednost od 227-268 mL u stanju dinamičke ravnoteže.

#### Elektrofiziologija srca

Nisu zabilježeni učinci na QT interval (korigiran bilo metodom Fridericia ili Bazett ili individualno) kod primjene aklidinijum bromida (200 µg ili 800 µg) jednom dnevno tokom 3 dana kod zdravih ispitanika tokom cijelog QT ispitivanja.

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

#### Klinička efikasnost i sigurnost

Faza III kliničkog programa razvoja lijeka Bretaris Genuair uključivala je 269 bolesnika liječenih Bretaris Genuairom od 322 µg dva puta dnevno u jednom 6-mjesečnom randomiziranom, placebo kontrolisanom ispitivanju i 190 bolesnika liječenih Bretaris Genuairom od 322 µg dva puta dnevno u jednom 3-mjesečnom randomiziranom, placebo kontrolisanom ispitivanju. Efikasnost je procijenjena mjerenjem funkcije pluća i simptomatskim ishodom poput nedostatka zraka, zdravstvenog stanja specifičnog za bolest, uzimanja lijeka za brzo ublažavanje simptoma i pojave egzacerbacija. U

dugotrajnom ispitivanju sigurnosti primjene, Bretaris Genuair se pokazao efikasnim u bronhodilataciji kod primjene u razdoblju dužem od 1 godine.

#### *Bronhodilatacija*

U 6-mjesečnom ispitivanju, bolesnici koji su primali Bretaris Genuair od 322 µg dvaput dnevno imali su klinički značajno poboljšanje funkcije pluća (mjereno s FEV1). Maksimalni bronhodilatatorni učinci su bili vidljivi od prvog dana i održali su se tokom 6-mjesečnog razdoblja. Nakon 6 mjeseci liječenja, srednje poboljšanje FEV1 mjenog prije jutarnje doze (najniža koncentracija lijeka) u uporedbi s placebom bilo je 128 mL (95% CI=85-170; p<0,0001).

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

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

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

Varijabla	Liječenje		Poboljšanje u odnosu na placebo	p-vrijednost
	Bretaris Genuair	Placebo		
<b>TDI</b>				
Postotak bolesnika koji su postigli MCID <sup>a</sup>	56.9	45.5	1.68-struko <sup>c</sup> povećanje vjerovatnosti	0.004
Srednja promjena od početne vrijednosti	1.9	0.9	1.0 jedinica	<0.001
<b>SGRQ</b>				
Postotak bolesnika koji su postigli MCID <sup>b</sup>	57.3	41.0	1.87-struko <sup>c</sup> povećanje vjerovatnosti	<0.001
Srednja promjena od početne vrijednosti	-7.4	-2.8	- 4.6 jedinica	<0.0001

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

b MCID promjena od najmanje - 4 jedinice u SGRQ.

c Omjer izgleda, povećanje vjerovatnosti postizanja MCID u uporedbi s placebom.

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

Združena analiza efikasnosti 6-mjesečnih i 3-mjesečnih placebo kontroliranih ispitivanja pokazala je statistički značajno smanjenje stope umjerenih do teških egzacerbacija (koje zahtijevaju liječenje antibioticima ili kortikosteroidima ili rezultiraju hospitalizacijama) uz aklidinijum od 322 µg dvaput dnevno u poređenju sa placebom (stopa po bolesniku godišnje: 0,31 naspram 0,44; p=0,0149).

#### Dugotrajna studija sigurnosti i učinkovitosti do 3 godine

Efekat aklidinijum bromida na pojavu većih štetnih kardiovaskularnih događaja (MACE) procijenjen je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom, paralelnom ispitivanju kod 3630 odraslih pacijenata u dobi od 40 do 91 godine sa umjerenim do vrlo teškim HOPB-om, liječenih do 36 mjeseci. 58,7% pacijenata su bili muškarci, a 90,7% bili su bijelci, sa srednjim postbronhodilatatorom FEV1 od 47,9% od predviđene vrijednosti i srednjim CAT (testom za procjenu HOPB) od 20,7. Svi pacijenti su imali historiju kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti i/ili značajne kardiovaskularne rizične faktore. 59,8% pacijenata imalo je najmanje jedno pogoršanje HOPB-a u posljednjih 12 mjeseci od screening posjeta. Približno 48% upisanih pacijenata imalo je prethodnu historiju najmanje 1 dokumentiranog kardiovaskularnog događaja; cerebrovaskularnu bolest (13,1%), koronarnu arterijsku bolest (35,4%), perifernu vaskularnu bolest ili historiju klaudikacije (13,6 %).

Studija je zasnovana na događajima i završena je nakon što je uočen dovoljan broj MACE događaja za primarnu sigurnosnu analizu. Pacijentima je prekinuto liječenje ako su doživjeli MACE događaj i ušli su u praćenje nakon liječenja tokom ispitivanja. 70,7% pacijenata je završilo ispitivanje po procjeni istražitelja. Medijan vremena liječenja u Bretaris Genuair i placebo skupinama je bio 1,1, odnosno 1 godinu. Medijan vremena studije u Bretaris Genuair i placebo skupinama je bio 1,4, odnosno 1,3 godine.

Primarna sigurnosna krajnja tačka bila je vrijeme prve pojave MACE događaja, definirano kao bilo koji od sljedećih: kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda (IM) ili nefatalni ishemijski moždani udar. Učestalost bolesnika sa najmanje jednim MACE-om bila je 3,85 % u usporedbi sa 4,23 %, u aklidinijumskim i placebo skupinama. Bretaris Genuair nije povećao MACE rizik kod bolesnika sa HOPB-om u usporedbi sa placebom kada je dodan trenutnoj pozadinskoj terapiji (omjer rizika (HR) 0,89; 95% CI: 0,64, 1,23). Gornja granica intervala pouzdanosti isključila je unaprijed definiranu maržu rizika od 1,8. Stopa umjerenih ili ozbiljnih pogoršanja HOPB po pacijentu godišnje tokom prve godine liječenja ocijenjena je kao primarna krajnja tačka učinkovitosti u ispitivanju. Bolesnici liječeni sa Bretaris Genuair pokazali su statistički značajno smanjenje od 22% u odnosu na placebo (omjer brzine [RR] 0,78; 95% CI 0,68 do 0,89; p <0,001). Pored toga, Bretaris Genuair je pokazao statistički značajno smanjenje stope hospitalizacije od 35% zbog pogoršanja HOPB a za vrijeme liječenja tokom prve godine u usporedbi sa placebom (RR 0,65; 95% CI 0,48 do 0,89; pA,006).

Bretaris Genuair grupa je pokazala statistički značajno kašnjenje u vremenu od prvog umjerenog ili ozbiljnog pogoršanja tokom liječenja u usporedbi sa placebo grupom. Bolesnici iz aklidinijum-bromid grupe imali su 18% relativno smanjenje rizika od pogoršanja (HR 0,82; 95% CI [0,73, 0,92], p <0,001).

#### *Podnošenje fizičkog napora*

U trosedmičnom, ukriženom, randomiziranom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju, primjena Bretaris Genuaira je bila povezana sa statistički značajnim poboljšanjem u vremenu izdržanog fizičkog napora od 58 sekundi, u poređenju sa placebom (95% CI=9-108; p=0,021; vrijednost prije početka liječenja: 486 sekundi). Bretaris Genuair je statistički značajno smanjio hiperinflaciju pluća u mirovanju (funkcionalni rezidualni kapacitet [FRC]=0,197 l [95% CI=0,321, 0,072; p=0,002]; rezidualni volumen [RV]=0,238 l [95% CI=0,396, 0,079; p=0,004]) te je također poboljšao najniži inspiracijski kapacitet (za 0,078 l; 95% CI=0,01, 0,145; p=0,025) i smanjio dispneju tokom vježbanja (Borgova ljestvica) (za 0,63 jedinica na Borgovoj ljestvici; 95% CI=1,11, 0,14; p=0,012).

#### **Pedijatrijska populacija**

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja s Bretaris Genuairom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za HOPB (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### **Apsorpcija**

Aklidinijum bromid brzo se apsorbira iz pluća, uz postizanje maksimalne koncentracije u plazmi u roku od 5 minuta od inhalacije kod zdravih ispitanika, te uobičajeno unutar prvih 15 minuta kod bolesnika sa HOPB-om. Dio inhalirane doze koja dospje u krvotok kao nepromijenjeni aklidinijum je vrlo niska - niža od 5%.

Stabilno stanje vršne koncentracije u plazmi postignute nakon inhaliranja suhog praška kod bolesnika sa HOPB-om, u jednostrukoj dozi od 400 µg aklidinijum bromida bile su oko 244 pg/mL. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su unutar sedam dana od početka doziranja dvaput dnevno.

### **Distribucija**

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

Vežanje aklidinijum bromida za proteine plazme određeno *in vitro* najvjerovatnije odgovara vežanju metabolita za proteine plazme zbog brze hidrolize aklidinijum bromida u plazmi. Vežanje za proteine plazme bilo je 87% za metabolite karboksilne kiseline i 15% za alkoholne metabolite. Glavni protein plazme koji veže aklidinijum bromid je albumin.

### **Biotransformacija**

Aklidinijum bromid se brzo i opsežno hidrolizira na svoje farmakološki neaktivne metabolite, derivate alkohola i karboksilne kiseline. Do hidrolize dolazi i hemijskim (neenzimatskim) putem i enzimatskim putem sa esterazama, pri čemu je butirilholinesteraza glavna humana esteraza uključena u hidrolizu. Koncentracije kiselih metabolita u plazmi su oko 100 puta više od alkoholnih metabolita i nepromijenjene aktivne supstance nakon inhalacije.

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

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

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

#### **Eliminacija**

Poluvrijeme eliminacije i efektivno poluvrijeme aklidinijum bromida su oko 14 sati i 10 sati nakon inhalacije dvostrukih dnevnih 400 µg doza kod bolesnika s HOPB-om.

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

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

#### **Linearnost/nelinearnost**

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

#### **Posebne populacije**

##### *Stariji bolesnici*

Čini se da su farmakokinetička svojstva aklidinijum bromida kod bolesnika s umjerenim do teškim HOPB-om slična u bolesnika u dobi 40-59 godina i u bolesnika u dobi ≥70 godina. Stoga za starije HOPB bolesnike nije potrebno prilagođavati dozu.

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima sa oštećenom jetrom. Kako se aklidinijum bromid metabolizira uglavnom hemijskim i enzimatskim cijepanjem u plazmi, vrlo je mala vjerovatnoća da će doći do promjene sistemske izloženosti aklidinijum bromidom zbog oštećenja jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu za HOPB bolesnike sa oštećenom jetrom.

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Nisu primijećene značajne farmakokinetičke razlike između ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega i ispitanika sa oštećenjem bubrega. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu niti provoditi dodatnu kontrolu HOPB bolesnika sa oštećenjem bubrega.

##### *Rasa*

Nakon ponovljenih inhalacija, sistemska izloženost aklidinijum bromida je slična kod japanskih i kavkaskih pacijenata.

#### **Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi**

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

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

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

U nekliničkim ispitivanjima, s obzirom na kardiovaskularne parametre (povišena frekvencija srca kod pasa), reproduktivnu toksičnost (fetotoksični efekti) i plodnost (blago smanjenje stope začeća, broja žutih tijela, te pred i postimplantacijskih gubitaka) zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje se smatraju dovoljno iznad onih maksimalno indiciranih za izloženost ljudi da bi bile od zanemarivog značaja za kliničku primjenu.

Niska toksičnost zabilježena u nekliničkim ispitivanjima toksičnosti dijelom je posljedica brzog metabolizma aklidinijum bromida u plazmi te nedostatka značajne farmakološke aktivnosti glavnih metabolita. Granice sigurnosti za sistemsku izloženost kod ljudi pri dozi od 400 µg dva puta dnevno u

odnosu na najviše doze koje ne uzrokuju štetno djelovanje u tim su ispitivanjima imali raspon od 7 do 73 puta.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok trajanja

Tri godine.

Nakon otvaranja kesice, upotrijebiti u roku od 90 dana.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uslove čuvanja.

Genuair inhalator čuvati u vrećici do početka primjene lijeka.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Inhalator je uređaj koji se sastoji od više dijelova, izrađen od polikarbonata, akrilonitril-butadienstirena, polioksimetilena, poliester-butilen-tereftalata, polipropilena, polistirena i nehrđajućeg čelika. Bijele je boje s ugrađenim pokazivačem doze i zelenim dugmetom za doziranje. Nastavak za usta pokriven je zelenom zaštitnom kapicom koja se može skidati. Inhalator se isporučuje u vrećici od višeslojne plastike, u kartonskoj kutiji.

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 30 doza.

Kutija koja sadrži 1 inhalator sa 60 doza.

Kutija koja sadrži 3 inhalatora sa po 60 doza.

Nisu sva pakovanja na tržištu.

### 6.6 Posebna upozorenja za odlaganje i rukovanje otpadnim materijalom

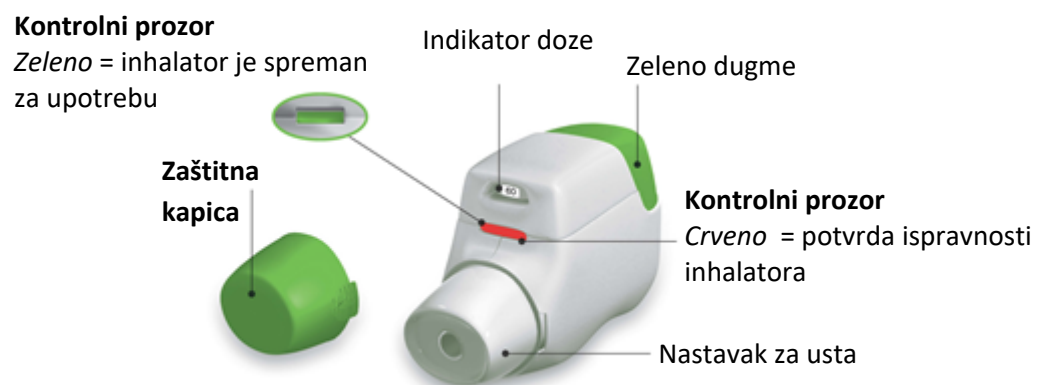
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal se treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

## Upute za upotrebu

### Početak

**Prije nego počnete koristiti lijek, pročitajte ove upute za upotrebu.**

Upoznajte se s dijelovima Vašeg Genuair® inhalatora.

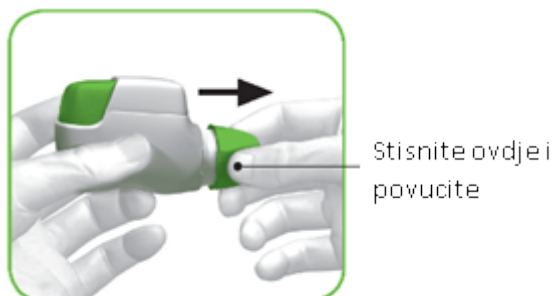


Slika A

## Prije upotrebe



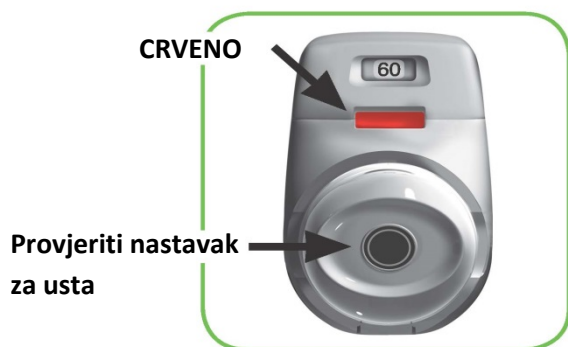
- a) Prije prve upotrebe, otvorite zatvorenu vrećicu i uklonite inhalator. Bacite vrećicu.
- b) Nemojte pritisnuti zelenu tipku dok ne budete spremni za uzimanje doze.
- c) Izvucite poklopac laganim stiskanjem strelica označenih na svakoj strani (slika B).



**Slika B**

**KORAK 1: Pripremite svoju dozu**

- 1.1 Pogledajte u nastavak za usta i provjerite da ga ništa ne blokira (Slika C).
- 1.2 Pogledajte kontrolni prozor (trebao bi bit crven, slika C).



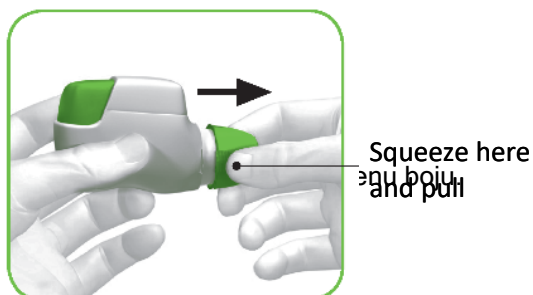
**Slika C**

- 1.3 Držite inhalator vodoravno sa nastavkom za usta okrenutim prema Vama i zelenim dugmetom na vrhu (slika D).



**Slika D**

- 1.4 Pritisnite zeleno dugme do kraja kako bi se došlo do doze. Kada pritisnete dugme do kraja, kontrolni prozor će biti crven.



**Odobreno  
ALMBIH  
4.9.2023.**

Provjerite je li zeleno dugme na vrhu. Ne nagnite inhalator.

1.5 Otpustite zeleno dugme (slika F).

Pazite da otpustite dugme tako da inhalator može ispravno raditi.



Slika E



Slika F

### Zaustavi i provjeri

1.6 Provjerite je li kontrolni prozor sada zelen (Slika G).  
Vaš je lijek spreman za udisanje.

Idite na "KORAK 2: Udahnite lijek".



Slika G

Što učiniti ako je kontrolni prozor još uvijek crven nakon što pritisnete gumb (Slika H).



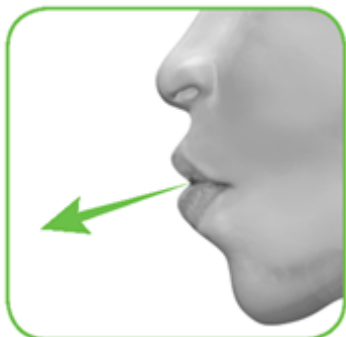
Slika H

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

KORAK 2: Udahnite lijek

Prije upotrebe pročitajte korake od 2.1 do 2.7. Nemojte nagnjati inhalator.

2.1 Držite inhalator daleko od Vaših usta i potpuno izdišite. Nikad ne udišite u inhalator (slika I).



**Slika I**

2.2 Držite glavu uspravno, stavite nastavak za usta između usana i čvrsto zatvorite usne oko nastavka (slika J).

**Nemojte držati zelenu tipku dok udišete.**



**Slika J**

2.3 Udahnite snažno, duboko kroz usta. Nastavite disati što je duže moguće.

"Klik" će Vas obavijestiti da pravilno udišete. Nastavite disati što je duže moguće nakon što čujete "klik". Neki bolesnici možda ne čuju "klik". Pomoću kontrolnog prozora provjerite jeste li pravilno udahnuli.

2.4 Izvadite inhalator iz usta.

2.5 Zadržite dah što je duže moguće.

2.6 Polako udišite udisanjem iz inhalatora.

Neki pacijenti mogu osjetiti zrnati osjećaj u ustima ili malo sladak ili gorak okus. Čak i ako nakon inhaliranja ne osjetite ništa od toga, nemojte primijeniti još jednu dozu.

### **Zaustavi i provjeri**

2.7 Provjerite je li kontrolni prozor sada crven (Slika K). To znači da ste lijek pravilno udahnuli.



Slika K

Što učiniti ako je kontrolni prozor još uvijek zeleni nakon udisanja (slika L).



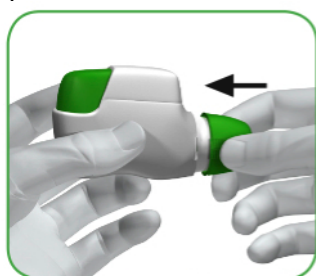
Slika L

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

Ako se kontrolni prozor i dalje ne promijeni u crvenu boju, možda ste zaboravili otpustiti zeleno dugme prije udisanja ili možda niste udahnuli dovoljno snažno. Ako se to dogodi, pokušajte ponovo. Provjerite jeste li otpustili zeleno tipku, i potpuno izdahnite. Zatim uzmite snažan, dubok dah kroz nastavak za usta.

**Obratite se svom ljekaru ako je kontrolni prozor još uvijek zelen nakon ponovljenih pokušaja.**

Nakon svake upotrebe (slika M) stavite zaštitnu kapicu natrag na nastavak za usta, kako biste spriječili onečišćenje inhalatora prašinom ili drugim materijalom. Trebali biste baciti inhalator ako izgubite kapicu.



Slika M

#### **Dodatne informacije**

Što biste trebali učiniti ako slučajno pripremite dozu?

Čuvajte inhalator zaštitnom kapicom na mjestu dok ne dođe vrijeme da udahnite lijek, a zatim uklonite poklopac i počnite s korakom 1.6.

Kako funkcionira indikator doze?

- Indikator doze pokazuje ukupan broj doza koje su preostale u inhalatoru (slika N).
- Kod prve upotrebe, svaki inhalator sadrži najmanje 60 doza, ili najmanje 30 doza, ovisno o veličini pakovanja.
- Svaki put kad utipkate dozu pritiskom na zelenu tipku, indikator doze se pomakne malom količinom prema sljedećem broju (50, 40, 30, 20, 10 ili 0).

#### Kada trebate uzeti novi inhalator?

Treballi biste uzeti novi inhalator:

- Ako se Vaš inhalator ošteti ili ako izgubite poklopac, ili
- Kada se u indikatoru doze pojavi crvena traka, to znači da se približava zadnjoj dozi (slika N) ili
- Ako je Vaš inhalator prazan (slika O).

**Indikator doze polako se kreće od 60 do 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**



**Crvena traka**

**Slika N**

#### Kako znate da je Vaš inhalator prazan?

Kada se zeleno dugme ne želi vratiti u svoj početni položaj i ako je zaključano u srednjem položaju, došli ste do zadnje doze (slika O). Iako je zeleno dugme zaključano, Vaša posljednja doza još uvijek može biti udisana.

Nakon toga, inhalator se ne može ponovo upotrijebiti i već trebate početi koristiti novi inhalator.



**Zaključano**

**Slika O**

#### Kako očistiti inhalator?

Nikad ne koristite vodu za čišćenje inhalatora, jer to može oštetiti Vaš lijek.

Ako želite očistiti inhalator, obrišite vanjski dio nastavka za usta suhom krpom ili papirnim ubrusom.

#### **6.7.Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJENJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

*PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:*

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

*NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET*

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o.  
Hasana Brkića 2/II  
71000 Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Bretaris Genuair, prašak za inhaliranje, 322 µg, 1x30 doza: 04-07.3-2-7971/19 od 09.04.2020.  
Bretaris Genuair, prašak za inhaliranje, 322 µg, 1x60 doza: 04-07.3-2-7972/19 od 09.04.2020.  
Bretaris Genuair, prašak za inhaliranje, 322 µg, 3x60 doza: 04-07.3-2-7973/19 od 09.04.2020.

**9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA**

04.09.2023.godine