

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte poglavlje 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Brimica Genuair  
340 mikrograma/12 mikrograma, prašak za inhaliranje

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka isporučena doza (doza oslobođena iz nastavka za usta) sadrži 396 mikrograma aklidinijum bromida (što odgovara količini od 340 mikrograma aklidinijuma) i 11,8 mikrograma formoterol fumarat dihidrata. To odgovara odmjernoj dozi od 400 mikrograma aklidinijum bromida (što odgovara količini od 343 mikrograma aklidinijuma) i odmjernoj dozi od 12 mikrograma formoterol fumarat dihidrata.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

Svaka isporučena doza sadrži otprilike 11 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za punu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhaliranje.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna inhalacija dva puta dnevno.

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

*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*

Primjena lijeka Brimica Genuair nije relevantna kod djece i adolescenata (mladih od 18 godina) u indikaciji HOPB-a.

Način primjene

Inhalaciona primjena.

Bolesnike treba uputiti kako ispravno primijeniti lijek, budući da Genuair inhalator može raditi drugačije od inhalatora koje su pacijenti možda ranije koristili. Važno je uputiti pacijente da pročitaju Upute za upotrebu u Uputstvu za pacijenta.

Prije prve upotrebe, zatvorenu vrećicu treba otvoriti, a inhalator izvaditi. Vrećicu i sredstvo za sušenje treba baciti.

Za uputstvo o upotrebi vidjeti poglavlje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

#### Astma

Brimica Genuair ne smiju koristiti osobe koje boluju od astme. Nisu provedena klinička ispitivanja Brimica Genuaira kod astme.

#### Paradoksalni bronhospazam

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

#### Nije za akutnu primjenu

Brimica Genuair nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma.

#### Kardiovaskularni efekti

Pacijenti koji su imali infarkt miokarda u posljednjih 6 mjeseci, nestabilnu anginu, te novodijagnosticiranu aritmiju u prethodna 3 mjeseca, QTc (Bazzettova formula) iznad 470 msek ili hospitalizaciju u posljednjih 12 mjeseci zbog zatajenja srca klase III i IV prema klasifikaciji New York Heart Association (NYHA) su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se Brimica Genuair treba koristiti oprezno kod ovih bolesnika.

$\beta_2$ -adrenergički agonisti mogu kod nekih bolesnika uzrokovati povećan broj otkucaja srca i povišen krvni pritisak, promjene na elektrokardiogramu (EKG-u) kao što su ravnanje T vala, depresija ST segmenta i produženi QTc interval. Ako dođe do takvih efekata lijeka, terapiju treba prekinuti.  $\beta_2$ -adrenergički agonisti dugog djelovanja se trebaju oprezno koristiti kod bolesnika s anamnezom produženja QTc intervala ili poznatim produženjem QTc intervala ili bolesnika koji su liječeni lijekovima koji utiču na QTc interval (vidjeti poglavlje 4.5).

#### Sistemske učinci

Brimica Genuair se treba oprezno koristiti kod bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima, konvulzijama, tireotoksikozom i feohromocitomom.

Pri visokim dozama  $\beta_2$ -adrenergičkih agonista mogu se primijetiti metabolički efekti hiperglikemije i hipokalijemije. U kliničkim ispitivanjima faze III, učestalost značajnog povećanja glukoze u krvi s Brimica Genuairom je bila niska (0,1%) i slična placebo. Hipokalijemija je uglavnom prolazna i ne zahtijeva suplemente. Kod bolesnika s teškim HOPB-om, hipokalijemija može biti potencirana hipoksijom i istovremenom terapijom (vidjeti poglavlje 4.5). Hipokalijemija povećava podložnost srčanim aritmijama.

Zbog svog antiholinergičkog djelovanja, Brimicu Genuair treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa simptomatskom hiperplazijom prostate, retencijom urina ili glaukomom uskog ugla (iako je vrlo mala vjerovatnoća direktnog kontakta lijeka s očima). Suha usta, koja su zabilježena uz liječenje antiholinergicima, dugoročno mogu biti povezana sa zubnim karijesom.

#### Sadržaj laktoze

Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem 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

#### Lijekovi za liječenje HOPB-a

Istovremena primjena Brimica Genuaira s drugim lijekovima koji sadrže antiholinergike i/ili dugodjelujuće  $\beta_2$ -adrenergičke agoniste nije ispitana i ne preporučuje se.

Iako nisu provedena formalna *in vivo* ispitivanja interakcija lijekova s Brimica Genuairom, on se istovremeno koristio s drugim lijekovima za liječenje HOPB-a, uključujući kratkodjelujuće  $\beta_2$ -adrenergičke bronhodilatatore, metilksantine, te oralne i inhalacijske steroide bez kliničkih dokaza o interakciji lijekova.

#### Liječenje hipokalijemije

Istovremeno liječenje derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalij može pojačati mogući hipokalijemijski efekat  $\beta_2$ -adrenergičkih agonista, stoga se preporučuje oprez kod njihove istovremene primjene (vidjeti poglavlje 4.4).

#### $\beta$ -adrenergički blokatori

$\beta$ -adrenergički blokatori mogu oslabiti ili antagonizovati efekte  $\beta_2$ -adrenergičkih agonista. Ako su  $\beta$ -adrenergički blokatori potrebni (što uključuje kapi za oči), preporučuju se kardioselektivni beta-adrenergički blokatori, iako se i oni trebaju koristiti s oprezom.

#### Ostale farmakodinamičke interakcije

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

#### Metaboličke interakcije

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni Brimica Genuaira kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su fetalnu toksičnost samo pri puno višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinjumu kod ljudi te neželjena dejstva u reprodukcijским studijama s formoterolom pri vrlo visokim nivoima sistemske izloženosti (vidjeti poglavlje 5.3).

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

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Ispitivanja na štakorima pokazala su blago smanjenje plodnosti samo pri puno višim dozama od maksimalne izloženosti aklidinjumu i formoterolu kod ljudi (vidjeti poglavlje 5.3). Uprkos tome, smatra se malo vjerovatnim da će Brimica Genuair u preporučenoj dozi uticati na plodnost ljudi.

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

Brimica Genuair ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Pojava zamagljenog vida ili omaglice može uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa mašinama.

### **4.8 Neželjena dejstva**

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

### Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo vezano za sigurnost primjene Brimica Genuaira sastoji se od izlaganja u kliničkim studijama preporučenoj terapijskoj dozi do 12 mjeseci, i u postmatketinškom iskustvu.

Neželjena dejstva povezana s Brimica Genuairom bila su slična onima kod primjene pojedinačnih komponenti. Budući da Brimica Genuair sadrži akolidinijum i formoterol, vrsta i težina neželjenih dejstava povezanih sa svakom komponentom može se očekivati i uz Brimica Genuair.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva lijeka Brimica Genuair bila su nazofaringitis (7,9%) i glavobolja (6,8%).

### Tabelarni popis neželjenih dejstava

Program kliničkog razvoja Brimica Genuaira proveo se na bolesnicima s umjerenim ili teškim HOBP-om. Ukupno 1222 bolesnika bila su liječena Brimica Genuairom od 340 mikrograma/12 mikrograma. Učestalosti dodijeljene neželjenim dejstvima zasnivaju se na grubim stopama incidence zabilježenim s Brimica Genuairom u dozi od 340 mikrograma/12 mikrograma u združenoj analizi randomiziranih, placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja faze III u trajanju od najmanje šest mjeseci ili na iskustvu s pojedinim komponentama.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa organskog sistema	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis Infekcija urinarnog trakta Sinusitis Absces zuba	Često
Poremećaji imunog sistema	Preosjetljivost	Rijetko
	Angioedem Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija	Manje često
	Hiperglikemija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica Anksioznost	Često
	Uznemirenost	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja Omaglica Tremor	Često
	Disgeuzija	Manje često
Poremećaji oka	Zamagljen vid	Manje često
Poremećaji srca	Tahikardija Produženi QTc interval na elektrokardiogramu Palpitacije Angina pectoris	Manje često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
	Disfonija Iritacija grla	Manje često
	Bronhospazam, uključujući paradoksalni	Rijetko

Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja Mučnina Suha usta	Često
	Stomatitis	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Pruritus	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mijalgija Mišićni spazam	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Retencija urina	Manje često
Pretrage	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi	Često
	Povišen krvni pritisak	Manje često

#### 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

Ograničeni su podaci o liječenju osoba koje su se predozirale Brimica Genuairom. Visoke doze Brimica Genuaira mogu dovesti do pretjeranih antiholinergičkih i/ili  $\beta_2$ -adrenergičkih znakova i simptoma, od kojih su najčešći zamagljen vid, suha usta, mučnina, mišićni spazam, tremor, glavobolja, palpitacije i hipertenzija.

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

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, adrenergici u kombinaciji s antiholinergicima  
ATC oznaka: R03AL05

#### Mehanizam djelovanja

Brimica Genuair sadrži dva bronhodilatatora: aklidinijum je dugodjelujući muskarinski antagonist (također poznat kao antiholinergik), a formoterol je dugodjelujući  $\beta_2$ -adrenergički agonist. Kombinacija ovih sastojaka s različitim mehanizmima djelovanja rezultira aditivnom efikasnošću u uporedbi sa svakim aktivnim sastojkom posebno. Kao posljedica različite gustoće muskarinskih receptora i  $\beta_2$ -adrenoceptora u centralnim i perifernim disajnim putevima pluća, muskarinski antagonisti bi trebali biti efikasniji u opuštanju centralnih disajnih puteva, a  $\beta_2$ -adrenergički agonisti bi trebali biti efikasniji u opuštanju perifernih disajnih puteva. Kombinovanim liječenjem, opuštanje i centralnih i perifernih

disajnih puteva može doprinijeti pozitivnom efektu na funkciju pluća. Dodatne informacije o ova dva sastojka su navedene u daljem tekstu.

Aklidinijum je kompetitivni, selektivni antagonist muskarinskih receptora, s dužim vremenom vezanja za M3 nego M2 receptore. M3 receptori učestvuju u kontrakciji glatkih mišića disajnih puteva. Inhalirani aklidinijum bromid djeluje lokalno u plućima kao antagonist M3 receptora glatkih mišića disajnih puteva i izaziva bronhodilataciju. Aklidinijum ima dokazane koristi za bolesnike koji imaju HOPB u vidu smanjenja simptoma, poboljšanja u zdravstvenom statusu specifičnom za bolest, smanjenju stope egzacerbacije i poboljšanju u toleranciji tjelesnog napora. Budući da se aklidinijum bromid brzo razgrađuje u plazmi, stopa sistemskih antiholinergičnih neželjenih dejstava je niska.

Formoterol je potentni selektivni  $\beta_2$ -adrenergički agonist. Bronhodilataciju uzrokuje direktno opuštanje glatkih mišića disajnih puteva što je posljedica povećanja cikličkog AMP-a kroz aktivaciju adenilat ciklaze. Uz poboljšanje funkcije pluća, formoterol dokazano poboljšava simptome i kvalitetu života bolesnika s HOPB-om.

#### Farmakodinamički efekti

Klinička ispitivanja efikasnosti su pokazala da Brimica Genuair pruža klinički značajno poboljšanje plućne funkcije (mjereno forsiranim izdisajnim volumenom u prvoj sekundi [FEV<sub>1</sub>]) tokom 12 sati nakon primjene.

Brimica Genuair je pokazao brzi početak djelovanja u roku od 5 minuta od prve inhalacije u odnosu na placebo ( $p < 0,0001$ ). Početak djelovanja Brimica Genuaira je bio uporediv s efektom brzodjelujućeg  $\beta_2$ -agonista formoterola u dozi od 12 mikrograma. Maksimalni bronhodilatacijski efekat (maksimalna vrijednost FEV<sub>1</sub>) u odnosu na početnu vrijednost je postignut već prvog dana (304 ml) i održavan je tokom razdoblja liječenja od 6 mjeseci (326 ml).

#### *Elektrofiziologija srca*

Nisu zabilježeni klinički značajni efekti Brimica Genuaira na EKG parametre (uključujući QT interval) u poređenju s aklidinijem, formoterolom i placeboom u ispitivanjima faze III studija u trajanju od 6 do 12 mjeseci provedenim na otprilike 4000 bolesnika koji su imali HOPB. Nisu zabilježeni klinički značajni efekti lijeka Brimica Genuair na srčani ritam kod podgrupe od 551 bolesnika, praćenih 24-satnim Holterom, od kojih je 114 primalo Brimica Genuair dva puta dnevno.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

Program kliničkog razvoja faze III je uključivao otprilike 4000 bolesnika s kliničkom dijagnozom HOBP-a i sastojao se od dva 6-mjesečna randomizirana, placeboom i aktivnim lijekom kontrolisana ispitivanja (ACLIFORM-COPD i AUGMENT), 6-mjesečnim produžetkom ispitivanja AUGMENT i daljnjim 12-mjesečnim randomiziranim, kontrolisanim ispitivanjem. Tokom ovih ispitivanja, bolesnicima je bilo dopušteno nastaviti njihovu stabilnu terapiju inhalacijskim kortikosteroidima, niskim dozama oralnih kortikosteroida, terapiju kisikom (ako je manja od 15 sati dnevno) ili metilksantinima te koristiti salbutamol kao lijek za hitno ublažavanje simptoma.

Efikasnost je procijenjena mjerenjem funkcije pluća, prema simptomatskim ishodima, zdravstvenom stanju specifičnom za bolest, uzimanju lijeka za hitno ublažavanje simptoma i pojavi egzacerbacija. U dugoročnim ispitivanjima sigurnosti primjene, Brimica Genuair je bio povezan s održanom efikasnošću kod primjene u razdoblju dužem od 1 godine bez dokaza o tahifilaksiji.

#### *Efekti na funkciju pluća*

Brimica Genuair u dozi od 340/12 mikrograma dva puta dnevno je dosljedno pokazao klinički značajna poboljšanja u funkciji pluća (po procjeni FEV-a1, forsiranog vitalnog kapaciteta i inspiratornog kapaciteta) u poređenju s placeboom. U ispitivanjima faze III, klinički značajni bronhodilatacijski efekti su se vidjeli u roku od 5 minuta nakon prve doze i bili su održani za vrijeme intervala doziranja. U ispitivanjima faze III koja su trajala šest mjeseci i jednu godinu, održan je navedeni efekat.

FEV<sub>1</sub> 1 sat nakon primjene doze i najniži FEV<sub>1</sub> (u poređenju s aklidinijem u dozi od 400 mikrograma odnosno formoterolom u dozi od 12 mikrograma) definisani su kao koprimaryni krajnji ishodi u oba 6-mjesečna pivotalna ispitivanja faze III kako bi se dokazali bronhodilatacijski doprinosi formoterola odnosno aklidinijuma u Brimica Genuairu.

U ispitivanju ACLIFORM-COPD, Brimica Genuair je pokazao poboljšanja u FEV<sub>1</sub> jedan sat nakon primjene doze u odnosu na placebo i aklidinijum od 299 ml odnosno 125 ml (oba  $p < 0,0001$ ), te poboljšanja najnižeg FEV<sub>1</sub> u odnosu na placebo i formoterol od 143 ml odnosno 85 ml (oba  $p <$

0,0001). U ispitivanju AUGMENT, Brimica Genuair je pokazao poboljšanja u FEV<sub>1</sub> jedan sat nakon primjene doze u odnosu na placebo i aklidinijum od 284 ml odnosno 108 ml (oba p < 0,0001), te poboljšanja najnižeg FEV<sub>1</sub> u odnosu na placebo i formoterol od 130 ml (p<0,0001) odnosno 45 ml (p=0,01).

#### *Ublažavanje simptoma i zdravstveno stanje povezano s bolešću*

Nedostatak zraka i drugi simptomatski ishodi:

Brimica Genuair je doveo do klinički značajnog poboljšanja simptoma nedostatka zraka (procijenjeno pomoću Indeksa prolazne dispneje [engl. *Transition Dyspnoea Index*, TDI]) uz poboljšanje u ukupnom rezultatu TDI-a nakon 6 mjeseci u poređenju s placebom od 1,29 jedinica u ispitivanju ACLIFORM-COPD (p<0,0001), odnosno od 1,44 jedinice u ispitivanju AUGMENT (p<0,0001). Postotci bolesnika sa klinički značajnim poboljšanjem u ukupnom rezultatu TDI-a (definirano kao porast od najmanje 1 jedinice) su bili veći s Brimica Genuairom nego s placebom u ispitivanju ACLIFORM-COPD (64,8% u poređenju s 45,5%; p<0,001) i u ispitivanju AUGMENT (58,1% u poređenju s 36,6%; p<0,0001).

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

Brimica Genuair je poboljšao dnevne simptome HOPB-a kao što su 'nedostatak zraka', 'simptomi u grudima', 'kašalj i ispljuvak' (procijenjeno prema E-RS ukupnom rezultatu), kao i ukupne noćne i ukupne ranojutarnje simptome, te simptome koji ograničavaju ranojutarnje aktivnosti u poređenju s placebom, aklidinijem i formoterolom. Međutim, poboljšanja nisu uvijek bila statistički značajna. Aklidinijum/formoterol nije statistički značajnije smanjio prosječan broj noćnih buđenja uzrokovanih HOPB-om u poređenju s placebom ili formoterolom.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem:

Brimica Genuair je pokazao klinički značajno poboljšanje zdravstvenog stanja povezanog s bolešću (procijenjenog pomoću upitnika St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) u ispitivanju AUGMENT, uz poboljšanje u SGRQ ukupnom rezultatu od -4,35 jedinica (p<0,0001) u poređenju s placebom. Postotak bolesnika u ispitivanju AUGMENT koji su postigli klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u SGRQ ukupnom rezultatu (definirano kao smanjenje od najmanje 4 jedinice) je bio veći s Brimica Genuairom nego s placebom (58,2% u poređenju s 38,7%; p<0,001). U ispitivanju ACLIFORM-COPD primijećeno je samo malo smanjenje u SGRQ ukupnom rezultatu u poređenju s placebom, zbog neočekivano velikog odgovora na placebo (p=0,598), a postotak bolesnika koji su postigli klinički značajno poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti bio je 55,3% s Brimica Genuairom i 53,2% s placebom (p=0,669).

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

#### *Smanjenje egzacerbacija HOPB-a*

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

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

#### *Upotreba lijekova za hitno ublažavanje simptoma*

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

#### *Volumen pluća, izdržljivost i fizička aktivnost*

Uticaj Brimica Genuair na volumen pluća, izdržljivost i tjelesnu aktivnost bio je ispitivan u 8-sedmičnoj paralelnoj, randomiziranoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji na HOPB bolesnika s hiperinflacijom (funkcionalni preostali kapacitet [FRC]> 120%).

Nakon 4 sedmice liječenja Brimica Genuair podrazumijevalo se poboljšanje u odnosu na placebo u promjeni u odnosu na početnu vrijednost u jutarnjem FRC-u prije primjene doze (primarnog ishoda), ali razlika nije bila statistički značajna (-0,125 L; 95% CI = (- 0,259, 0,010); p = 0,069 \*).

Brimica Genuair pokazala je poboljšanja u usporedbi s placebo u volumenu pluća na 2-3 sata nakon doze (FRC = -0.366 L [95% CI = -0.515, -0.216; p <0.0001]; preostali volumen [RV] = - 0.465 L [95% CI = -0,648, -0,281; p <0,0001] i kapacitet inspiracije [IC] = 0,293 L [95% CI = 0,208, 0,378; p <0.0001]).

Brimica Genuair također je pokazala poboljšanja u trajanju vježbanja u usporedbi s placebo nakon 8 sedmica liječenja (55 sekundi [95% CI = 5,6, 104,8; p = 0,0292]; bazna vrijednost: 456 sekundi).

Nakon 4 sedmice liječenja, Brimica Genuair poboljšala je broj koraka dnevno u usporedbi na placebo (731 koraka / dan; 95% CI = 279, 1181; p = 0,0016) i smanjen postotak neaktivnih bolesnika (<6000 koraka dnevno) [40,8% u usporedbi s 54,5%; p <0.0001]. Poboljšanja u proaktivnom ukupnom rezultatu uočena su kod bolesnika liječenih Brimica Genuair-om u poređenju s placebo (p = 0,0002).

U obje skupine za liječenje dodan je program intervencije u ponašanju za dodatne 4 sedmice. Zadržan je broj koraka /dan u Brimica Genuair tretiranoj skupini što je rezultiralo efektom liječenja u usporedbi s placebo od 510 koraka / dan (p = 0,1588) i smanjenje u odnosu na placebo u postotku neaktivnih bolesnika (<6000 koraka dnevno) (41,5%) u usporedbi s 50,4%; p = 0,1134).

\* Kako primarna završna tačka nije postigla statističku značajnost, sve p-vrijednosti za sekundarne krajnje tačke testiraju se na nominalnom nivou značajnosti od 0,05, a nema formalnih statističkih zaključaka.

#### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Kada su se aklidinijum i formoterol primjenjivali zajedno inhalacijom, farmakokinetika svakog od ovih sastojaka nije pokazala bitne razlike od onih kad su lijekovi primijenjeni odvojeno.

#### Apsorpcija

Nakon inhalacije jednokratne doze Brimica Genuaira od 340/12 mikrograma, aklidinijum i formoterol su se brzo apsorbirali u plazmu, dostižući najveće koncentracije u plazmi u roku od 5 minuta od inhalacije kod zdravih ispitanika te u roku od 24 minute od inhalacije kod bolesnika koji imaju HOPB. Makismalne koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže aklidinijuma i formoterola primijećene kod bolesnika koji imaju HOPB i primaju Brimica Genuair dvaput dnevno tokom 5 dana, dosegnute su u roku od 5 minuta nakon inhalacije i iznosile su 128 pg/ml odnosno 17 pg/ml.

#### Distribucija

Ukupno nakupljanje aklidinijuma u plućima, inhaliranog putem Genuaira, bilo je prosječno oko 30% od mjerne doze. Vežanje aklidinijuma za proteine plazme određeno *in vitro* najvjerojatnije odgovara vežanju metabolita za proteine plazme zbog brze hidrolize aklidinijuma u plazmi. Vežanje na proteine plazme iznosilo je 87% za metabolit karboksilne kiseline i 15% za alkoholni metabolit. Glavni protein plazme koji veže aklidinijum je albumin.

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

#### Biotransformacija



Aklidinijum se brzo i opsežno hidrolizira na svoje farmakološki neaktivne metabolite, derivate alkohola i karboksilne kiseline. Vrijednosti kiselinskog metabolita u plazmi su oko 100 puta više od vrijednosti alkoholnog metabolita i nepromijenjenog aktivnog sastojka nakon inhalacije. Do hidrolize dolazi i hemijskim (neenzimatskim) putem i enzimatskim putem s esterazama, pri čemu je butirilholinesteraza glavna humana esteraza uključena u hidrolizu. Bilo da se nakupi u plućima ili proguta, aklidinijum prolazi opsežnu sistemsku i predsistemsku hidrolizu što za posljedicu ima nisku apsolutnu bioraspodivnost inhaliranog aklidinijuma (<5%). Biotransformacija putem enzima CYP450 ima manju ulogu u ukupnom metaboličkom klirensu aklidinijuma. *In vitro* ispitivanja su pokazala da aklidinijum u terapijskoj dozi ili njegovi metaboliti ne inhibiraju i ne induciraju nijedan od enzima citohroma P450 (CYP450) i ne inhibiraju esteraze (karboksilesterazu, acetilholinesterazu i butirilholinesterazu). *In vitro* ispitivanja su pokazala da aklidinijum i njegovi metaboliti nisu supstrati ni inhibitori P-glikoproteina. Formoterol se primarno eliminiše putem metabolizma. Značajni put eliminacije uključuje direktnu glukoronidaciju, s O-demetilacijom koju slijedi konjugacija glukoronida koja je daljnji metabolički put. U O-demetilaciji formoterola uključeni su izoenzimi CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 i CYP2A6 citohroma P450. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 pri terapijski značajnim koncentracijama.

#### Eliminacija

Nakon inhalacije Brimica Genuaira od 340/12 mikrograma, sa uzorkovanjem plazme do 24 sata nakon doziranja, pokazalo se terminalno poluvrijeme eliminacije za aklidinijum bromid u rasponu od 11 do 33 sata, a za formoterol od 12-18 sati.

Srednji efektivni polu-životi\* opaženi i za aklidinijum i za formoterol (na temelju omjera akumulacije) su približno 10 sati.

*\*Half-life u skladu s akumulacijom proizvoda na temelju poznatog režima doziranja.*

Nakon intravenske primjene 400 mikrograma radioobilježenog aklidinijuma kod zdravih ispitanika, oko 1% doze se izlučilo u urin kao nepromijenjeni aklidinijum bromid. Do 65% doze je bilo eliminisano u obliku metabolita u urinu i do 33% u obliku metabolita u stolici. Nakon inhalacije aklidinijuma od 200 mikrograma, odnosno 400 mikrograma kod zdravih ispitanika ili bolesnika sa HOPB-om, izlučivanje nepromijenjenog aklidinijuma urinom je bilo vrlo nisko, tj. oko 0,1% primijenjene doze, ukazujući da bubrežni klirens ima malu ulogu u ukupnom klirensu aklidinijuma iz plazme.

Veliki dio doze formoterola se metabolizira u jetri nakon čega slijedi eliminacija putem bubrega. Nakon inhalacije, 6% do 9% isporučene doze formoterola izlučuje se nepromijenjeno u urinu ili kao direktni konjugat formoterola.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s aklidinijum/formoterolom kod starijih ispitanika. S obzirom da za starije bolesnike nije potrebno prilagođavati doze ni aklidinijuma ni formoterola, nije potrebno ni prilagođavati doze aklidinijuma/formoterola.

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre i bubrega*

Nema podataka o specifičnoj upotrebi aklidinijuma/formoterola kod bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega. S obzirom da za bolesnike s oštećenjem jetre i bubrega nije potrebno prilagođavati doze ni aklidinijuma ni formoterola, nije potrebno ni prilagođavati doze aklidinijuma/formoterola.

##### Rasa

Nakon ponovljenih inhalacija Brimica Genuair 340/12 mikrograma, sistemska izloženost aklidinijumu i formoterolu, mjerena AUC, slična je u japanskim i kineskim pacijentima.

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

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

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

Formoterol je pokazao smanjenje plodnosti (implantacijske gubitke) kod štakora, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i smanjenje porođajne težine pri visokoj sistemskoj izloženosti formoterolu. Malo povećanje incidence lejomioma maternice je primijećeno kod štakora i miševa, što je efekat za koji se smatra da je razredni efekat kod štakora nakon dugotrajne izloženosti visokim dozama  $\beta_2$ -adrenergičkih agonista.

Neklinička ispitivanja koja su ispitivala efekte aklidinijuma/formoterola na kardiovaskularne parametre pokazala su povišenu srčanu frekvenciju i aritmije pri izloženostima koje su znatno veće od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Ovi efekti su poznati kao pretjerani farmakološki odgovori opaženi kod  $\beta_2$ -agonista.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Laktoza monohidrat.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

Upotrijebiti u roku od 60 dana nakon otvaranja vrećice.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

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

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Genuair inhalator je uređaj koji se sastoji od više dijelova, izrađeni od plastike (polikarbonata, akrilonitril-butadien-stirena, polioksimetilena, poliester-butilen-tereftalata, polipropilena, polistirena) i nehrđajućeg čelika. Bijele je boje s ugrađenim pokazivačem doze i narandžastim dugmetom za doziranje. Nastavak za usta je pokriven narandžastom zaštitnom kapicom koja se može skidati. Inhalator dolazi u zatvorenoj zaštitnoj vrećici od višeslojnog aluminijuma, koja sadrži vrećicu sa silika gelom (sredstvom za sušenje), u kartonskoj kutiji.

Kutija sadrži 1 inhalator sa 60 doza.

Kutija sadrži 3 inhalatora, svaki sa 60 doza.

Nisu sva pakovanja na tržištu.

### **6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

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

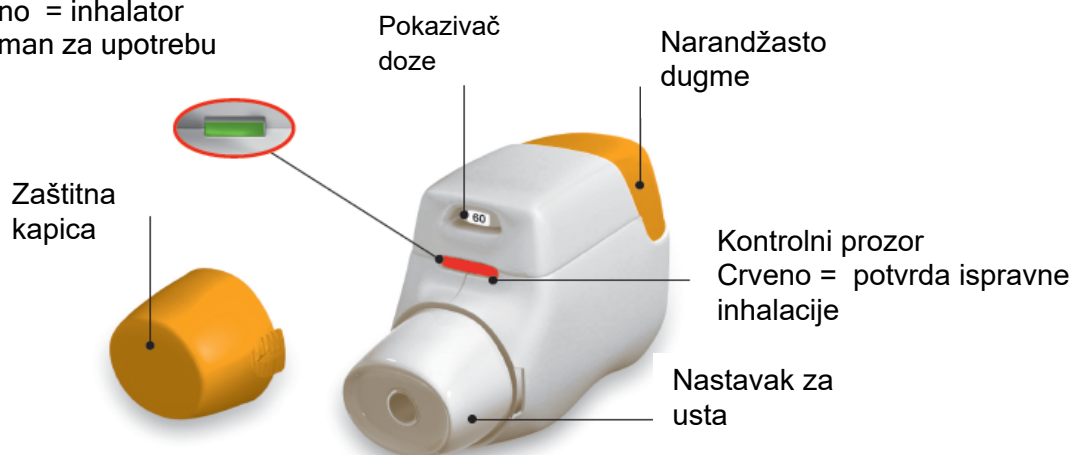
## **Uputstvo za korištenje**

### **Početak**

**Pročitati uputstvo za upotrebu prije nego počnete koristiti lijek.**

Upoznajte se sa dijelovima Vašeg Genuair inhalatora

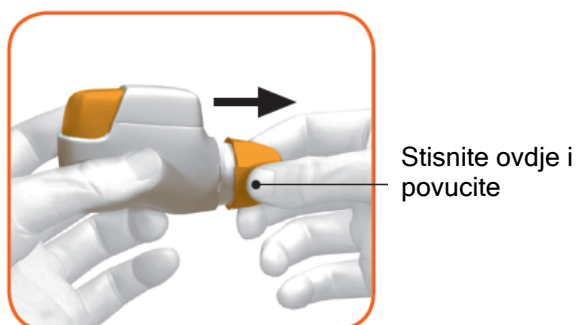
**Kontrolni prozor**  
Zeleno = inhalator  
spreman za upotrebu



Slika A

**Prije upotrebe:**

- Prije prve upotrebe, otvorite zatvorenu vrećicu i izvadite inhalator. Vrećicu i sredstvo za sušenje bacite.
- Nemojte pritiskati narandžasto dugme dok niste spremni za uzimanje doze.
- Povucite poklopac laganim stiskanjem strelica označenih na svakoj strani (slika B).

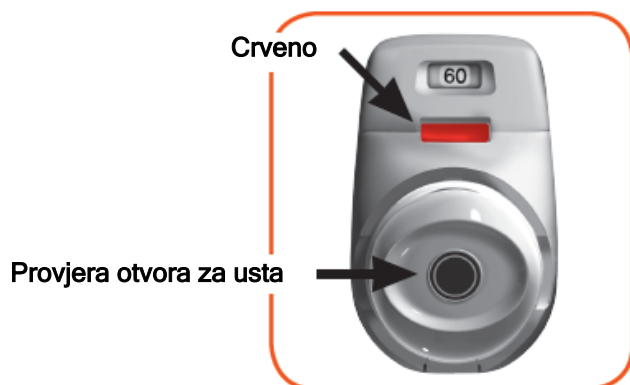


Slika B

**KORAK 1: Pripremite svoju dozu**

1.1 Pogledajte otvor za usta i provjerite da ništa ne blokira nastavak za usta (Slika C).

1.2 Pogledajte kontrolni prozor (trebao bi biti crven, slika C).



Slika C

1.3. Držite inhalator **vodoravno** s nastavkom za usta okrenutim prema sebi i narandžastim dugmetom **na vrhu** (Slika D).



Slika D

1.4. **Pritisnite** narandžasto dugme do kraja **za punjenje doze** (Slika E).

Kada pritisnete dugme do kraja, kontrolni prozor se mijenja iz crvene u zelenu.

Provjerite je li narandžasto dugme na vrhu. **Nemojte naginjati.**

1.5 Otpustite narandžasti gumb (slika F).

Pazite da otpustite gumb kako bi inhalator mogao ispravno raditi.



Slika E



Slika F

**Zaustavite se i provjerite:**

1.6 Provjerite da je kontrolni prozor sada zelene boje (slika G)

Lijek je spreman za inhalaciju

Idite na "KORAK 2: „Udahnite lijek“.



Slika G

Šta treba raditi ako je kontrolni prozor još uvijek crvene boje nakon što ste pritisnuli dugme (Slika H).



Slika H

Doza još nije spremna. Vratite se na KORAK 1 Priprema doze i ponovite korake 1.1. do 1.6.

## KORAK 2: UDAHNITE LIJEK

Prije upotrebe pročitajte korake 2.1 do 2.7. Nemojte naginjati.

2.1. Udaljite inhalator od usta i potpuno izdahnite. Nemojte nikada izdisati u inhalator (Slika I).



Slika I

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

**Nemojte držati narandžasto dugme za vrijeme udisanja.**



Slika J

2.3. Udahnite  **snažno i duboko** na usta. Nastavite udisati što je duže moguće.

„Klik“ će Vam signalizirati da pravilno koristite inhalator. Nastavite udisati što je duže moguće nakon što čujete „klik“. Neki pacijenti možda ne čuju "klik". Koristite kontrolni prozor kako biste bili sigurni da ste pravilno udahnuili.

2.4. Odmaknite inhalator od Vaših usta.

2.5. Zadržite dah koliko god je moguće.

2.6. Polako izdahnite dalje od inhalatora.

Neki bolesnici mogu imati zrnasti osjećaj u ustima ili blago slatki ili gorki okus. Nemojte uzimati dodatnu dozu čak i ako nakon udisanja ne osjetite nikakav okus.

**Zaustavite se i provjerite:**

- **2.7.** Uvjerite se da je kontrolni prozorčić **sada crven** (Slika K). To znači da ste pravilno udahnuli cijelu dozu.



Slika K

**Šta uraditi ako je kontrolni prozor još uvijek zelen nakon inhalacije (Slika L)**



Slika L

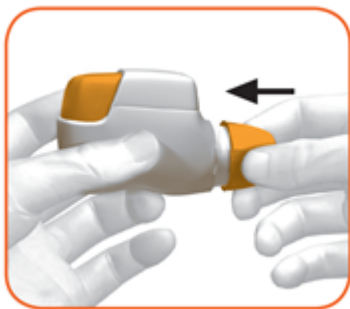
To znači da niste udahnuli lijek kako treba. **Idite nazad na KORAK 2 Udahnite lijek i ponovite korake od 2.1 do 2.7.**

Ako prozorčić ipak ne promijeni boju u crvenu, možda ste zaboravili otpustiti narandžasto dugme prije udisanja ili niste pravilno duboko udahnuli. Ako se ovo desi, pokušajte ponovno.

Budite sigurni da ste OTPUSTILI narandžasto dugme i potpuno izdahnuli. Zatim jako i duboko udahnite kroz nastavak za usta.

**Ako je kontrolni prozor i dalje zelen nakon ponovljenog uzimanja lijeka, obratite se Vašem ljekaru.**

Stavite zaštitni poklopac na otvor za usta, nakon svake upotrebe (Slika M), kako bi zaštili inhalator od kontaminacije prašinom ili drugim materijama. Inhalator biste trebali baciti ako izgubite poklopac.



Slika M

#### Dodatne informacije:

##### Što biste trebali učiniti ako slučajno pripremite dozu?

Čuvajte svoj inhalator s zaštitnom kapicom dok ne dođe vrijeme za inhaliranje lijeka, zatim uklonite čep i počnite od koraka 1.6.

##### Kako indikator doze radi?

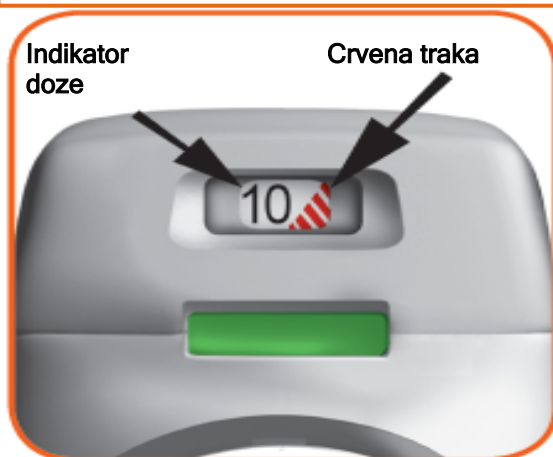
- Indikator doze pokazuje ukupan broj doza koje su preostale u inhalatoru (Slika N).
- Prilikom prve upotrebe, svaki inhalator sadrži najmanje 60 doza ili najmanje 30 doza, ovisno o veličini pakovanja.
- Svaki put kada pripremite dozu pritiskom na narandžasto dugme, indikator doze se pomiče za malu količinu prema sljedećem broju (50, 40, 30, 20, 10 ili 0).

##### Kad trebate novi inhalator?

Trebali bi obezbijediti novi inhalator:

- Ako je Vaš inhalator oštećen ili ako izgubite poklopac ili
- Kada se na inhalatoru doze pojavi crvena traka, znači da se približavate posljednjoj dozi lijeka (slika N) ili
- Ako je Vaš inhalator prazan (slika O).

Indikator doze se lagano spušta od 60 do 0:  
60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Slika N

##### Kako ćete znati da je inhalator prazan?

- Kada se narandžasto dugme ne vraća u početnu poziciju, i zaustavi se u srednjem položaju, dostigli ste posljednju dozu (slika O). Iako se narandžasto dugme zaključalo, ipak možete

inhalirati posljednju dozu. Nakon toga, više ne možete koristiti inhalator i trebate početi koristiti novi.



**SLIKA O**

#### Kako čistiti inhalator?

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

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

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125,  
Berlin,  
Njemačka

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):**

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

#### **NOSILAC 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**

Brimica Genuair, prašak za inhaliranje, 340 µg/12 µg, 1 x 60 doza: 04-07.3-2-10406/20 od 04.02.2022.

Brimica Genuair, prašak za inhaliranje, 340 µg/12 µg, 3 x 60 doza: 04-07.3-2-10407/20 od 04.02.2022

#### **9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA**

23.08.2023.godine