ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brimica Genuair 340 μικρογραμμάρια/12 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε παρεχόμενη δόση (δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο) περιέχει 396 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ακλιδινίου (που ισοδυναμεί με μία δόση 340 μικρογραμμαρίων ακλιδινίου) και 11,8 μικρογραμμάρια διϋδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης. Η ποσότητα αυτή αντιστοιχεί σε μετρούμενη δόση 400 μικρογραμμαρίων βρωμιούχου ακλιδινίου (που ισοδυναμεί με μία δόση 343 μικρογραμμαρίων ακλιδινίου), καθώς και σε μετρούμενη δόση 12 μικρογραμμαρίων διϋδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 11 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή.

Λευκή ή σχεδόν λευκή κόνις σε συσκευή εισπνοής λευκού χρώματος με ενσωματωμένο πλαίσιο ένδειξης της δόσης και ένα πορτοκαλί κουμπί δοσομέτρησης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brimica Genuair ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για να ανακουφίσει τα συμπτώματα σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι μία εισπνοή, δύο φορές ημερησίως.

Αν ξεχαστεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα. Δεν θα πρέπει να ληφθεί διπλή δόση για να αντισταθμίσει μία δόση που ξεχάστηκε.

Ηλικιωμένοι
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Brimica Genuair σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για χρήση με εισπνοή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το πώς να λαμβάνουν το προϊόν σωστά καθώς η συσκευή εισπνοής Genuair μπορεί να λειτουργεί διαφορετικά από τις συσκευές εισπνοής που οι ασθενείς μπορεί να έχουν χρησιμοποιήσει παλαιότερα. Είναι σημαντικό να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να διαβάσουν τις Οδηγίες Χρήσης στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.
Πριν από την πρώτη χρήση, η σφραγισμένη εσωτερική συσκευασία πρέπει να σκισθεί για να ανοιχθεί και να αφαιρεθεί η συσκευή εισπνοής. Η εσωτερική συσκευασία και το αποξηραντικό μέσο πρέπει να απορριφθούν.

Για τις οδηγίες χρήσης, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άσθμα

Το Brimica Genuair δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στο άσθμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για το Brimica Genuair σε σχέση με το άσθμα.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε παράδοξος βρογχόσπασμος με το Brimica Genuair στη συνιστώμενη δόση του. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άλλες θεραπείες με εισπνοή. Σε αυτήν την περίπτωση, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπείες.

Δεν προορίζεται για χρήση σε οξέα επεισόδια

Το Brimica Genuair δεν προορίζεται για την αντιμετώπιση οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Οι β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές ενδέχεται να προκαλέσουν αυξημένη συχνότητα παλμών και αρτηριακή πίεση, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), όπως επιπέδωση του επάρματος Τ, κατάσπαση του τμήματος ST και παράταση του διαστήματος QTc σε ορισμένους ασθενείς. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων επιδράσεων, ενδέχεται να πρέπει να διακοπεί η θεραπεία. Οι μακράς δράσης β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό

γνωστής παράτασης του διαστήματος QTc ή που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής και της παροξυσμικής ταχυκαρδίας παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση του Brimica Genuair (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, το Brimica Genuair πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών ή με παράγοντες κινδύνου για καρδιακές αρρυθμίες.

Συστηματικές επιδράσεις

Το Brimica Genuair πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές, διαταραχές με σπασμούς, θυρεοτοξίκωση και φαιοχρωμοκύττωμα.

Ενδέχεται να παρατηρηθούν μεταβολικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας και υποκαλιαιμίας με υψηλές δόσεις β_2-αδρενεργικών αγωνιστών. Σε κλινικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ, η συχνότητα αξιοσημείωτων αυξήσεων στη γλυκόζη αίματος με το Brimica Genuair ήταν χαμηλή (0,1%) και παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Η υποκαλιαιμία είναι συνήθως παροδική και δεν απαιτεί τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η υποκαλιαιμία μπορεί να ενισχυθεί από υποξία και συγχορηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5). Η υποκαλιαιμία αυξάνει την ευπάθεια σε καρδιακές αρρυθμίες.

Λόγω της αντιχολινεργικής του δράσης, το Brimica Genuair πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με συμπτωματική υπερπλασία του προστάτη, επίσχεση ούρων ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (αν και η άμεση επαφή του προϊόντος με τα μάτια είναι ελάχιστα πιθανό να συμβεί). Η ξηροστομία που παρατηρήθηκε σε θεραπεία με αντιχολινεργικά μπορεί μακροπρόθεσμα να συσχετίζεται με την εμφάνιση τερηδόνας.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ

Η παράλληλη χορήγηση Brimica Genuair με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιχολινεργικά και/ή μακράς δράσης β_2-αδρενεργικούς αγωνιστές δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημα *in vivo* μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Brimica Genuair, έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη ΧΑΠ, μεταξύ των οποίων βραχείας δράσης β_2-αδρενεργικά βρογχοδιασταλτικά, μεθυλοξανθίνες και τόσο από του στόματος όσο και εισπνεόμενα στεροειδή, χωρίς κλινικές ενδείξεις για την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα.

Θεραπεία για την υποκαλιαιμία

Η συγχορηγούμενη θεραπεία με παράγωγα μεθυλοξανθίνης, στεροειδή ή μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ενδέχεται να ενισχύσει την πιθανή υποκαλιαιμική επίδραση των β_2-αδρενεργικών αγωνιστών. Κατά συνέπεια, συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγησή τους (βλ. παράγραφο 4.4).

β-αδρενεργικοί αποκλειστές

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές ενδέχεται να έχουν εξασθενητική ή ανταγωνιστική επίδραση στους β_2-αδρενεργικούς αγωνιστές. Εάν απαιτούνται β-αδρενεργικοί αποκλειστές (μεταξύ άλλων οι

οφθαλμικές σταγόνες), προτιμώνται οι καρδιοεκλεκτικοί βήτα-αδρενεργικοί αποκλειστές, οι οποίοι όμως πρέπει επίσης να χορηγούνται με προσοχή.

Άλλες φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Το Brimica Genuair πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, όπως αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιισταμινικά ή μακρολίδια, επειδή η δράση της φορμοτερόλης, ενός συστατικού του Brimica Genuair, στο καρδιαγγειακό σύστημα ενδέχεται να ενισχυθεί από τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών.

Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το ακλιδίνιο ή οι μεταβολίτες του στη θεραπευτική δόση δεν αναμένεται να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα τα οποία είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) ή φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω ενζύμων και εστερασών του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Η φορμοτερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP450 σε θεραπευτικά συναφείς συγκεντρώσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Brimica Genuair σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα μόνο για τα επίπεδα δόσης που ήταν πολύ υψηλότερα από το μέγιστο όριο έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού στο ακλιδίνιο, καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες με φορμοτερόλη σε μελέτες για την αναπαραγωγή σε πολύ υψηλά επίπεδα συστηματικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Brimica Genuair πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ακλιδίνιο (και/ή οι μεταβολίτες του) ή η φορμοτερόλη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Καθώς μελέτες σε επίμυες κατέδειξαν την απέκκριση μικρών ποσοτήτων ακλιδινίου (και/ή μεταβολιτών) και φορμοτερόλης στο γάλα, η χρήση του Brimica Genuair από θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να εξετάζεται μόνον εάν το αναμενόμενο όφελος για τη γυναίκα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το βρέφος.

Γονιμότητα

Μελέτες σε επίμυες κατέδειξαν ελάχιστη μείωση της γονιμότητας μόνον για τα επίπεδα δόσης που ήταν πολύ υψηλότερα από το μέγιστο όριο έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού στο ακλιδίνιο και τη

φορμοτερόλη (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, θεωρείται απίθανο το Brimica Genuair να επηρεάσει τη γονιμότητα στον άνθρωπο μετά από τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Brimica Genuair δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η εκδήλωση θάμβους οράσεως ή ζάλης μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται στην εμπειρία από το Brimica Genuair και από τα επιμέρους συστατικά του.

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια του Brimica Genuair περιελάμβανε έκθεση σε κλινικές δοκιμές στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση για έως και 12 μήνες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με το Brimica Genuair ήταν παρόμοιες με εκείνες που συσχετίζονται με τα επιμέρους συστατικά του. Δεδομένου ότι το Brimica Genuair περιέχει ακλιδίνιο και φορμοτερόλη, είναι αναμενόμενο να εμφανιστεί το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με καθένα από τα συστατικά του Brimica Genuair.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στη χορήγηση Brimica Genuair ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (7,9%) και κεφαλαλγία (6,8%).

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Εκπονήθηκε το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης για το Brimica Genuair σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ. Συνολικά 1222 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Brimica Genuair 340 μικρογραμμαρίων/12 μικρογραμμαρίων. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω βασίζεται στους ακαθάριστους συντελεστές επίπτωσης που παρατηρήθηκαν με το Brimica Genuair 340 μικρογραμμαρίων/12 μικρογραμμαρίων έπειτα από συγκεντρωτική ανάλυση των στοιχείων που προέκυψαν από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ διάρκειας τουλάχιστον έξι μηνών ή στην εμπειρία με τα επιμέρους συστατικά ή στα αποτελέσματα της μελέτης μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται σύμφωνα με την εξής σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες

(≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	**Προτιμώμενος όρος**	**Συχνότητα**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Λοίμωξη του ουροποιητικού Παραρρινοκολπίτιδα Οδοντικό απόστημα	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Σπάνιες
	Αγγειοοίδημα Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Όχι συχνές
	Υπεργλυκαιμία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία Άγχος	Συχνές
	Διέγερση	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη Τρόμος	Συχνές
	Δυσγευσία	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Θάμβος οράσεως	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής και της παροξυσμικής ταχυκαρδίας Ταχυκαρδία Παρατεταμένο διάστημα QTc σε ηλεκτροκαρδιογράφημα Αίσθημα παλμών Στηθάγχη	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Συχνές
	Δυσφωνία Ερεθισμός του λαιμού	Όχι συχνές
	Βρογχόσπασμος, συμπεριλαμβανομένου του παράδοξου	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ναυτία Ξηροστομία	Συχνές
	Στοματίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνησμός	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Επίσχεση ούρων	Όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση των επιπέδων κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα	Συχνές
	Αυξημένη αρτηριακή πίεση	Όχι συχνές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας με Brimica Genuair. Οι υψηλές δόσεις Brimica Genuair ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπερβολικά σημεία και συμπτώματα αντιχολινεργικών και/ή β_2-αδρενεργικών, με συχνότερα το θάμβος οράσεως, την ξηροστομία, τη ναυτία, τους μυϊκούς σπασμούς, τον τρόμο, την κεφαλαλγία, την αίσθηση παλμών και την υπέρταση.

Το Brimica Genuair πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Συνιστάται η χορήγηση υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά, κωδικός ATC: R03AL05

Μηχανισμός δράσης

Το Brimica Genuair περιέχει δύο βρογχοδιασταλτικά: το ακλιδίνιο είναι ένας ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων μακράς δράσης (επίσης καλούμενο ως αντιχολινεργικό) και η φορμοτερόλη είναι ένας β_2-αδρενεργικός αγωνιστής μακράς δράσης. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης οδηγεί σε αθροιστική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με εκείνην που επιτυγχάνεται με κάθε συστατικό μεμονωμένα. Ως συνέπεια της διαφορετικής πυκνότητας των μουσκαρινικών υποδοχέων και των β_2-αδρενεργικών υποδοχέων στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς του πνεύμονα, οι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές πρέπει να είναι πιο αποτελεσματικοί στη χαλάρωση των κεντρικών αεραγωγών και οι β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές πρέπει να είναι πιο αποτελεσματικοί στη χαλάρωση των περιφερικών αεραγωγών. Η χαλάρωση τόσο των κεντρικών όσο και των περιφερικών αεραγωγών με συνδυαστική θεραπεία μπορεί να συνδράμει στα ευεργετικά οφέλη του φαρμάκου στην πνευμονική λειτουργία. Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις δύο αυτές ουσίες παρέχονται παρακάτω.

Το ακλιδίνιο είναι ένας συναγωνιστικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων, με μεγαλύτερο χρόνο σύνδεσης στους υποδοχείς M_3 σε σχέση με τους υποδοχείς M_2. Οι υποδοχείς M_3 διαμεσολαβούν στη σύσπαση των λείων μυών των αεραγωγών. Το εισπνεόμενο βρωμιούχο ακλιδίνιο δρα τοπικά στους πνεύμονες για να ανταγωνιστεί τους υποδοχείς M_3 των λείων μυών των αεραγωγών και να προκαλέσει βρογχοδιαστολή. Το ακλιδίνιο έχει επίσης αποδειχθεί ότι παρέχει οφέλη σε ασθενείς με ΧΑΠ, σε ό,τι αφορά στη μείωση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της κατάστασης της υγείας που σχετίζεται με την ασθένεια, τη μείωση των ποσοστών παροξύνσεων και τις βελτιώσεις

στην ανοχή στην άσκηση. Επειδή το βρωμιούχο ακλιδίνιο διασπάται ταχέως στο πλάσμα, το επίπεδο συστηματικών αντιχολινεργικών μη επιθυμητών ενεργειών είναι χαμηλό.

Η φορμοτερόλη είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός αγωνιστής του β_2-αδρενεργικού υποδοχέα. Η βρογχοδιαστολή επάγεται προκαλώντας άμεση χαλάρωση των λείων μυών των αεραγωγών ως συνέπεια της αύξησης της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP), η οποία επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης. Εκτός από τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, η φορμοτερόλη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής ασθενών με ΧΑΠ.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινικές δοκιμές αποτελεσματικότητας κατέδειξαν ότι το Brimica Genuair παρέχει κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας (όπως μετράται με βάση τον βιαίως εκπνεόμενο όγκο σε 1 δευτερόλεπτο [FEV_1]) μέσα σε 12 ώρες μετά τη χορήγηση.

Το Brimica Genuair κατέδειξε ταχεία έναρξη δράσης εντός 5 λεπτών από την πρώτη εισπνοή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p<0,0001$). Η έναρξη δράσης του Brimica Genuair ήταν συγκρίσιμη με την επίδραση του ταχείας δράσης β_2-αγωνιστή φορμοτερόλη 12 μικρογραμμαρίων. Η μέγιστη βρογχοδιασταλτική δράση του φαρμακευτικού σκευάσματος (μέγιστη FEV_1) σε σχέση με την αρχική τιμή ήταν εμφανής από την πρώτη ημέρα (304 ml) και διατηρήθηκε καθ' όλη την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών (326 ml).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά συναφείς επιδράσεις του Brimica Genuair σε παραμέτρους του ΗΚΓ (μεταξύ των οποίων το διάστημα QT) σε σύγκριση με το ακλιδίνιο, τη φορμοτερόλη και το εικονικό φάρμακο σε μελέτες Φάσης ΙΙΙ διάρκειας 6 έως 12 μηνών, οι οποίες εκπονήθηκαν σε περίπου 4.000 ασθενείς με ΧΑΠ. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του Brimica Genuair στον καρδιακό ρυθμό σε 24ωρη παρακολούθηση με Holter σε υποσύνολο 551 ασθενών, εκ των οποίων οι 114 έλαβαν Brimica Genuair δύο φορές ημερησίως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης ΙΙΙ περιελάμβανε περίπου 4.000 ασθενείς με κλινική διάγνωση ΧΑΠ και αποτελείται από δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό και ενεργό φάρμακο μελέτες διάρκειας 6 μηνών (ACLIFORM-COPD και AUGMENT), μία περίοδο επέκτασης της μελέτης AUGMENT διάρκειας 6 μηνών και μία περαιτέρω τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 12 μηνών. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών, στους ασθενείς επιτράπηκε να συνεχίσουν τη σταθερή θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, χαμηλές δόσεις από του στόματος κορτικοστεροειδών, οξυγονοθεραπεία (αρκεί να ήταν για λιγότερο από 15 ώρες/ημέρα) ή μεθυλοξανθίνες, καθώς και να χρησιμοποιούν σαλβουταμόλη, ως αγωγή διάσωσης.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τα αποτελέσματα μέτρησης της πνευμονικής λειτουργίας, την έκβαση των συμπτωμάτων, τη σχετιζόμενη με την ασθένεια κατάσταση υγείας, τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης και την εκδήλωση παροξύνσεων. Σε μακροχρόνιες μελέτες για την ασφάλεια, το Brimica Genuair σχετίστηκε με παρατεταμένη αποτελεσματικότητα κατά τη χορήγησή του στο πλαίσιο περιόδου θεραπείας διάρκειας ενός έτους χωρίς ένδειξη ταχυφυλαξίας.

Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία
Το Brimica Genuair 340/12 μικρογραμμαρίων δύο φορές ημερησίως παρείχε σταθερά κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία (όπως αξιολογήθηκε από τον FEV_1, τη βίαιη ζωτική χωρητικότητα και την εισπνευστική χωρητικότητα) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες Φάσης ΙΙΙ, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βρογχοδιασταλτικές επιδράσεις εντός 5 λεπτών από τη χορήγηση της πρώτης δόσης, οι οποίες διατηρήθηκαν στο διάστημα που μεσολάβησε

μεταξύ των δόσεων. Παρουσιάστηκε σταθερή επίδραση με την πάροδο του χρόνου στις μελέτες Φάσης ΙΙΙ διάρκειας έξι-μηνών και ενός-έτους.

Ο FEV_1 1 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης και ο FEV_1 πριν τη χορήγηση της πρωινής δόσης (trough FEV_1) (σε σύγκριση με το ακλιδίνιο 400 μικρογραμμαρίων και τη φορμοτερόλη 12 μικρογραμμαρίων, αντίστοιχα) ορίστηκαν ως συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία σε αμφότερες τις βασικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ διάρκειας 6 μηνών, προκειμένου να καταδείξουν τη συμβολή της φορμοτερόλης και του ακλιδινίου που περιέχει το Brimica Genuair στη βρογχοδιαστολή, αντίστοιχα.

Στη μελέτη ACLIFORM-COPD, το Brimica Genuair κατέδειξε βελτιώσεις στον FEV_1 1 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης έναντι του εικονικού φαρμάκου και του ακλιδινίου 299 ml και 125 ml, αντίστοιχα (αμφότερα με $p<0,0001$) καθώς επίσης και βελτιώσεις του trough FEV_1 έναντι του εικονικού φαρμάκου και της φορμοτερόλης 143 ml και 85 ml, αντίστοιχα (αμφότερα με $p<0,0001$). Στη μελέτη AUGMENT, το Brimica Genuair κατέδειξε βελτιώσεις στον FEV_1 1 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης έναντι του εικονικού φαρμάκου και του ακλιδινίου 284 ml και 108 ml (αμφότερα με $p<0,0001$), αντίστοιχα, καθώς και βελτιώσεις του trough FEV_1 έναντι του εικονικού φαρμάκου και της φορμοτερόλης 130 ml ($p<0,0001$) και 45 ml ($p=0,01$), αντίστοιχα.

Ανακούφιση συμπτωμάτων και οφέλη για τη σχετιζόμενη με τη συγκεκριμένη νόσο κατάσταση της υγείας

Δύσπνοια και άλλες συμπτωματικές εκβάσεις:
Η χορήγηση Brimica Genuair παρείχε κλινικά σημαντική βελτίωση της ανακούφισης από τα συμπτώματα δύσπνοιας (σύμφωνα με αξιολόγηση με βάση τον Δείκτη Μεταβατικής Δύσπνοιας [TDI]) με βελτίωση στην εστιακή βαθμολογία του δείκτη TDI στους 6 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 1,29 μονάδες στη μελέτη ACLIFORM-COPD ($p<0,0001$) και 1,44 μονάδες στη μελέτη AUGMENT ($p<0,0001$). Τα ποσοστά των ασθενών με κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην εστιακή βαθμολογία TDI (που ορίζεται ως αύξηση κατά τουλάχιστον 1 μονάδα) ήταν υψηλότερα με το Brimica Genuair από ό,τι με το εικονικό φάρμακο στην ACLIFORM-COPD (64,8% σε σύγκριση με 45,5%, $p<0,001$) και στην AUGMENT (58,1% σε σύγκριση με 36,6%, $p<0,0001$).

Η συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των δύο μελετών έδειξε ότι το Brimica Genuair κατέδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στην εστιακή βαθμολογία του δείκτη TDI σε σύγκριση με το ακλιδίνιο (0,4 μονάδες, $p=0,016$) ή τη φορμοτερόλη (0,5 μονάδες, $p=0,009$). Επιπλέον, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβανε Brimica Genuair ανταποκρίθηκε με κλινικά σημαντική βελτίωση στην εστιακή βαθμολογία του δείκτη TDI σε σύγκριση με το ακλιδίνιο ή τη φορμοτερόλη (61,9% σε σύγκριση με 55,7% και 57,0%, αντίστοιχα· $p=0,056$ και $p=0,100$, αντίστοιχα).

Το Brimica Genuair βελτίωσε τα συμπτώματα της ΧΑΠ όπως «δύσπνοια», «συμπτώματα στον θώρακα», «βήχας και πτύελα» κατά τη διάρκεια της ημέρας (σύμφωνα με αξιολόγηση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας [E-RS]), καθώς και τα συνολικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας, τα συνολικά συμπτώματα νωρίς το πρωί και τα συμπτώματα που ευθύνονται για περιορισμό των δραστηριοτήτων νωρίς το πρωί σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το ακλιδίνιο και τη φορμοτερόλη αλλά οι βελτιώσεις δεν ήταν πάντα στατιστικά σημαντικές. Το ακλιδίνιο/φορμοτερόλη δεν μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον μέσο αριθμό περιστατικών νυκτερινής αφύπνισης λόγω ΧΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη φορμοτερόλη.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής:
Το Brimica Genuair παρείχε κλινικά σημαντική βελτίωση στη σχετιζόμενη με τη συγκεκριμένη νόσο κατάσταση της υγείας (σύμφωνα με αξιολόγηση με βάση το Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο St. George [*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ]) στη μελέτη AUGMENT, με βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στο SGRQ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο της τάξης των -4,35 μονάδων ($p<0,0001$). Το ποσοστό των ασθενών στην AUGMENT όπου επετεύχθη κλινικά σημαντική βελτίωση από την αρχική συνολική βαθμολογία (οριζόμενη ως μείωση κατά τουλάχιστον 4 μονάδες) ήταν υψηλότερο με το Brimica Genuair από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (58,2% σε σύγκριση με 38,7%, αντιστοίχως, $p<0,001$). Στη μελέτη ACLIFORM-COPD, παρατηρήθηκε μικρή

μόλις μείωση στη συνολική βαθμολογία στο SGRQ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο λόγω απρόσμενα μεγάλης ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο (p=0,598) και τα ποσοστά των ασθενών όπου επετεύχθησαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από την αρχική τιμή ήταν 55,3% με το Brimica Genuair και 53,2% με το εικονικό φάρμακο (p=0,669).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των δύο μελετών, το Brimica Genuair κατέδειξε μεγαλύτερες βελτιώσεις στη συνολική βαθμολογία SGRQ σε σύγκριση με τη φορμοτερόλη (-1,7 μονάδες, p=0,018) ή το ακλιδίνιο (-0,79 μονάδες, p=0,273). Επιπλέον, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβανε Brimica Genuair ανταποκρίθηκε με κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία SGRD σε σύγκριση με το ακλιδίνιο και τη φορμοτερόλη (56,6% σε σύγκριση με 53,9% και 52,2%, αντίστοιχα p=0,603 και p=0,270, αντίστοιχα).

Μείωση παροξύνσεων ΧΑΠ
Μία συγκεντρωτική ανάλυση της αποτελεσματικότητας των δύο μελετών Φάσης ΙΙΙ διάρκειας 6 μηνών κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης του 29% στο ποσοστό των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων (οι οποίες απαιτούν θεραπεία με αντιβιοτικά ή κορτικοστεροειδή ή οδηγούν σε νοσηλείες) με το Brimica Genuair σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ποσοστά ανά ασθενή ανά έτος: 0,29 έναντι 0,42 αντιστοίχως p=0,036).

Επιπρόσθετα, το Brimica Genuair καθυστέρησε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό το χρονικό διάστημα έως την πρώτη μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου=0,70, p=0,027).

Χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης
Το Brimica Genuair μείωσε τη χρήση της φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης στο διάστημα των 6 μηνών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 0,9 εισπνοές/ημέρα [p<0,0001]), το ακλινιδίνιο (κατά 0,4 εισπνοές/ημέρα [p<0,001]) και τη φορμοτερόλη (κατά 0,2 εισπνοές/ημέρα [p=0,062]).

Πνευμονικοί όγκοι, αντοχή σε άσκηση και φυσική δραστηριότητα
Η επίδραση του Brimica Genuair στους πνευμονικούς όγκους, την αντοχή σε άσκηση και τη φυσική δραστηριότητα διερευνήθηκε σε μία 8-εβδομάδων, παράλληλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ με υπερδιάταση (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα [FRC] >120%).

Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, το Brimica Genuair οδήγησε σε βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας πριν τη χορήγηση της πρωινής δόσης (trough FRC) σε σχέση με την αρχική τιμή, που ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (-0,125 L, 95% CI=(-0,259, 0,010), p=0,069*). Το Brimica Genuair κατέδειξε βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους πνευμονικούς όγκους στις 2-3 ώρες μετά τη δόση (στην FRC=-0,366 L [95% CI=-0,515, -0,216, p<0,0001], στον υπολειπόμενο όγκο [RV]=-0,465 L [95% CI=-0,648, -0,281, p<0,0001] και στην εισπνευστική χωρητικότητα [IC]= 0,293 L [95% CI=0,208, 0,378, p<0,0001]).

Το Brimica Genuair κατέδειξε επίσης βελτιώσεις στον χρόνο αντοχής σε άσκηση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας (55 δευτερόλεπτα [95% CI=5,6, 104,8, p=0,0292], αρχική τιμή: 456 δευτερόλεπτα).

Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, το Brimica Genuair βελτίωσε τον αριθμό των βημάτων ανά ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (731 βήματα/ημέρα, 95% CI=279, 1.181, p=0,0016) και μείωσε το ποσοστό των ανενεργών ασθενών (<6.000 βήματα ανά ημέρα) [40,8% σε σύγκριση με 54,5%, p<0,0001]. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου PROactive σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Brimica Genuair σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p=0,0002).

Ένα πρόγραμμα συμπεριφορικής παρέμβασης προστέθηκε σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας για επιπλέον 4 εβδομάδες. Ο αριθμός των βημάτων/ημέρα στην ομάδα θεραπείας με Brimica Genuair διατηρήθηκε, με αποτέλεσμα να είναι η επίδραση της θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

της τάξης των 510 βημάτων/ημέρα (p=0,1588) και να παρατηρηθεί μείωση έναντι του εικονικού φαρμάκου στο ποσοστό των ανενεργών ασθενών (<6.000 βήματα ανά ημέρα) (41,5% σε σύγκριση με 50,4%. p=0,1134).

* Δεδομένου ότι το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα, όλες οι τιμές p για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ελέγχονται σε επίπεδο ονομαστικής σημασίας 0,05 και δεν μπορεί να εξαχθεί τυπικό στατιστικό συμπέρασμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Brimica Genuair σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στις περιπτώσεις που χορηγήθηκε συνδυαστικά ακλιδίνιο και φορμοτερόλη διά της αναπνευστικής οδού, η φαρμακοκινητική κάθε συστατικού δεν κατέδειξε σχετικές διαφορές με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων ξεχωριστά.

Απορρόφηση

Μετά την εισπνοή εφάπαξ δόσης Brimica Genuair 340/12 μικρογραμμαρίων, το ακλιδίνιο και η φορμοτερόλη απορροφήθηκαν ταχέως στο πλάσμα, επιτυγχάνοντας τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 5 λεπτών από την εισπνοή σε υγιείς ασθενείς και εντός 24 λεπτών από την εισπνοή σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ακλιδινίου και φορμοτερόλης σταθερής κατάστασης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι έλαβαν Brimica Genuair δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες σημειώθηκαν εντός 5 λεπτών μετά την εισπνοή και ήταν 128 pg/ml και 17 pg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η συνολική εναπόθεση του ακλιδινίου στους πνεύμονες μέσω του Genuair ανήλθε κατά μέσο όρο στο 30% περίπου της μετρούμενης δόσης. Η *in vitro* σύνδεση του ακλιδινίου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν πιθανόν αντίστοιχη με τη σύνδεση των μεταβολιτών με τις πρωτεΐνες, λόγω της ταχείας υδρόλυσης του ακλιδινίου στο πλάσμα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 87% για τον μεταβολίτη καρβοξυλικού οξέος και 15% για τον μεταβολίτη αλκοόλης. Η βασική πρωτεΐνη του πλάσματος μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η σύνδεση του ακλιδινίου είναι η λευκωματίνη.

Η σύνδεση της φορμοτερόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται από 61% έως 64% (το 34% κυρίως με τη λευκωματίνη). Δεν σημειώθηκε κορεσμός στα σημεία σύνδεσης για το εύρος της συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται με τις θεραπευτικές δόσεις.

Βιομετασχηματισμός

Το ακλιδίνιο υδρολύεται ταχέως και εκτεταμένα στα φαρμακολογικά ανενεργά υδροξυλικά και καρβοξυλικά παράγωγά του. Τα επίπεδα του καρβοξυλικού μεταβολίτη στο πλάσμα είναι κατά προσέγγιση 100πλάσια από εκείνα του υδροξυλικού μεταβολίτη και της αμετάβλητης δραστικής ουσίας μετά την εισπνοή. Η υδρόλυση προκύπτει τόσο χημικά (μη ενζυμικά) όσο και ενζυμικά μέσω εστερασών, από τις οποίες η βουτυρυλοχολινεστεράση αποτελεί τη βασικότερη εστεράση του ανθρώπινου οργανισμού που συμμετέχει στην υδρόλυση. Το χαμηλό ποσοστό της απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας του εισπνεόμενου ακλιδινίου (<5%) οφείλεται στο γεγονός ότι υποβάλλεται σε εκτεταμένη συστηματική και προ-συστηματική υδρόλυση, είτε σε περίπτωση εναπόθεσης του στους πνεύμονες ή σε περίπτωση κατάποσής του. Ο βιομετασχηματισμός μέσω των ενζύμων CYP450 διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στην συνολική μεταβολική κάθαρση του ακλιδινίου. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το ακλιδίνιο σε θεραπευτική δόση ή οι μεταβολίτες του δεν αναστέλλουν ούτε επαγάγουν τη σύνθεση οποιωνδήποτε ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450), καθώς επίσης δεν

αναστέλλουν τη δράση των εστερασών (καρβοξυλεστεράση, ακετυλχολινεστεράση, βουτυρυλοχολινεστεράση). *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το ακλιδίνιο ή οι μεταβολίτες του δεν είναι υποστρώματα ή αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Η φορμοτερόλη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Η κύρια οδός περιλαμβάνει άμεση γλυκουρονίδωση, με O-απομεθυλίωση η οποία ακολουθείται από γλυκουρονική σύζευξη, μια περαιτέρω μεταβολική οδό. Τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 και CYP2A6 συμμετέχουν στην O-απομεθυλίωση της φορμοτερόλης. Η φορμοτερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP450 σε θεραπευτικά συναφείς συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Μετά την εισπνοή του Brimica Genuair 340/12 μικρογραμμαρίων, σε δείγματα πλάσματος μέχρι 24 ώρες μετά τη δόση, παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής τελικής αποβολής του βρωμιούχου ακλιδινίου κυμαινόταν από 11-33 ώρες και της φορμοτερόλης από 12-18 ώρες.

Οι μέσοι δραστικοί χρόνοι ημιζωής* που παρατηρήθηκαν τόσο για το ακλιδίνιο όσο και για τη φορμοτερόλη (με βάση τη σχέση συσσώρευσης) είναι περίπου 10 ώρες.
**Ο χρόνος ημιζωής είναι σύμφωνος με τη συσσώρευση του προϊόντος με βάση ένα γνωστό δοσολογικό σχήμα.*

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση 400 μικρογραμμαρίων ραδιοσημασμένου ακλιδινίου σε υγιή άτομα, η ποσότητα του βρωμιούχου ακλιδινίου που απεβλήθη αμετάβλητο μέσω των ούρων αντιστοιχούσε στο 1% της δόσης. Έως το 65% της δόσης απεβλήθη υπό τη μορφή μεταβολιτών στα ούρα, ενώ έως το 33% απεβλήθη υπό τη μορφή μεταβολιτών στα κόπρανα. Έπειτα από την εισπνοή 200 μικρογραμμαρίων και 400 μικρογραμμαρίων ακλιδινίου από υγιή άτομα ή ασθενείς με ΧΑΠ, η απέκκριση του ακλιδινίου μέσω των ούρων ως αμετάβλητης ουσίας ήταν ιδιαιτέρως χαμηλή και αναλογούσε σε περίπου 0,1% της χορηγούμενης δόσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η νεφρική κάθαρση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στη συνολική κάθαρση του ακλιδινίου από το πλάσμα.

Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης της φορμοτερόλης μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται μέσω των ούρων. Μετά την εισπνοή, το 6% έως 9% της χορηγούμενης δόσης φορμοτερόλης απεκκρίνεται στα ούρα σε αμετάβλητη ή άμεση συζευγμένη μορφή φορμοτερόλης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς
Δεν έχουν εκπονηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με ακλιδίνιο/φορμοτερόλη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεδομένου ότι δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για φαρμακευτικά προϊόντα ακλιδινίου ή φορμοτερόλης σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεν δικαιολογούνται προσαρμογές της δοσολογίας για την αγωγή με ακλιδίνιο/φορμοτερόλη σε γηριατρικούς ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία
Δεν υπάρχουν στοιχεία συγκεκριμένα σχετικά με τη χρήση ακλιδινίου/φορμοτερόλης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Δεδομένου ότι δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για φαρμακευτικά προϊόντα ακλιδινίου ή φορμοτερόλης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική

δυσλειτουργία, δεν δικαιολογούνται προσαρμογές της δοσολογίας για την αγωγή με ακλιδίνιο/φορμοτερόλη.

Φυλή
Μετά επαναλαμβανόμενων εισπνοών Brimica Genuair 340/12 μικρογραμμαρίων, η συστηματική έκθεση του ακλιδινίου και της φορμοτερόλης, όπως μετρήθηκαν από την AUC, είναι παρόμοια σε Ιάπωνες και Καυκάσιους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο από το ακλιδίνιο και τη φορμοτερόλη με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Σε μη κλινικές δοκιμές, οι επιπτώσεις του ακλιδινίου στην αναπαραγωγική τοξικότητα (εμβρυοτοξικές επιδράσεις) και στη γονιμότητα (ελάχιστη μείωση της ικανότητας σύλληψης, των ωχρών σωματίων και των απωλειών πριν και μετά την εμφύτευση) παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Η φορμοτερόλη κατέδειξε μειωμένη γονιμότητα (απώλειες εμφυτευμάτων) σε επίμυες, καθώς και μειωμένη πρώιμη μεταγεννητική επιβίωση και χαμηλότερο βάρος κατά τη γέννηση με υψηλή συστηματική έκθεση σε φορμοτερόλη. Παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης λειομυωμάτων της μήτρας σε επίμυες και μύες, επίδραση που θεωρείται επίδραση κατηγορίας σε τρωκτικά ύστερα από μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές δόσεις β_2-αδρενεργικών αγωνιστών.

Μη κλινικές μελέτες οι οποίες διερεύνησαν τις επιπτώσεις της αγωγής με ακλιδίνιο/φορμοτερόλη σε καρδιαγγειακές παραμέτρους κατέδειξαν αυξημένα ποσοστά καρδιακών ρυθμών και αρρυθμιών μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του

ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Οι εν λόγω επιδράσεις είναι γνωστές ως υπερβολικές φαρμακολογικές αποκρίσεις που παρατηρούνται με τους β_2-αγωνιστές.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Να χρησιμοποιείται εντός 60 ημερών από το άνοιγμα της εσωτερικής συσκευασίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες διατήρησης.
Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοής Genuair προστατευμένη εντός της σφραγισμένης εσωτερικής συσκευασίας μέχρι την έναρξη χορήγησης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευή εισπνοής Genuair αποτελείται από πολλά μέρη κατασκευασμένα από πλαστικό (πολυανθρακικά πολυμερή, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, πολυοξυμεθυλένιο, πολυεστέρα τερεφθαλικού βουτυλένιου, πολυπροπυλένιο, πολυστυρένιο) και ανοξείδωτο χάλυβα. Κυκλοφορεί σε λευκό χρώμα με ενσωματωμένο πλαίσιο ένδειξης της δόσης και πορτοκαλί κουμπί δοσομέτρησης. Το επιστόμιο καλύπτεται από αφαιρούμενο πορτοκαλί προστατευτικό κάλυμμα. Η συσκευή εισπνοής

διατίθεται σφραγισμένη σε προστατευτική εσωτερική συσκευασία από φύλλο αλουμινίου που περιέχει έναν φακελίσκο με αποξηραντικό μέσο πήγμα πυριτίου, τοποθετημένη σε χάρτινο κουτί.

Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 συσκευή εισπνοής με 30 δόσεις.
Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 συσκευή εισπνοής με 60 δόσεις.
Χάρτινο κουτί που περιέχει 3 συσκευές εισπνοής με 60 δόσεις η κάθε μια.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες Χρήσης

Έναρξη:

Διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο.

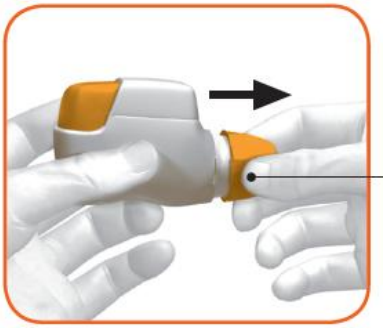
Εξοικειωθείτε με τα μέρη της συσκευής εισπνοής σας Genuair.



Εικόνα Α

Πριν από τη χρήση:

α) Πριν από την πρώτη χρήση, ανοίξτε σχίζοντας την σφραγισμένη εσωτερική συσκευασία και αφαιρέστε τη συσκευή εισπνοής. Πετάξτε την εσωτερική συσκευασία και το αποξηραντικό μέσο.
β) Μην πιέζετε το πορτοκαλί κουμπί μέχρι να είστε έτοιμοι να πάρετε μια δόση.
γ) Τραβήξτε το κάλυμμα πιέζοντας ελαφρά τα βέλη που είναι σημειωμένα στην κάθε πλευρά (Εικόνα Β).



Εικόνα Β

ΒΗΜΑ 1: Προετοιμάστε τη δόση σας

1.1 Κοιτάξτε το άνοιγμα του επιστομίου και βεβαιωθείτε ότι κανένα αντικείμενο δεν εμποδίζει την πρόσβαση σε αυτό (Εικόνα Γ).

1.2 Κοιτάξτε το παράθυρο ελέγχου (πρέπει να είναι κόκκινο, Εικόνα Γ).



Εικόνα Γ

1.3 Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής οριζόντια με το επιστόμιο προς το μέρος σας και το πορτοκαλί κουμπί επάνω (Εικόνα Δ).



Εικόνα Δ

1.4 Πιέστε εντελώς προς τα κάτω το πορτοκαλί κουμπί για τη φόρτωση της δόσης σας (Εικόνα Ε).

Όταν πιέζετε εντελώς προς τα κάτω το κουμπί, το παράθυρο ελέγχου αλλάζει από κόκκινο σε πράσινο.

Βεβαιωθείτε ότι το πορτοκαλί κουμπί είναι επάνω. **Μη γέρνετε τη συσκευή.**

1.5 Απελευθερώστε το πορτοκαλί κουμπί (Εικόνα ΣΤ).

Βεβαιωθείτε ότι απελευθερώσατε το κουμπί, ώστε η συσκευή εισπνοής να μπορεί να λειτουργήσει σωστά.



Εικόνα Ε



Εικόνα ΣΤ

Σταματήστε και Ελέγξτε:

1.6 Βεβαιωθείτε ότι το παράθυρο ελέγχου είναι τώρα πράσινο (Εικόνα Ζ).

Το φάρμακό σας είναι έτοιμο για εισπνοή.

Πηγαίνετε στο «ΒΗΜΑ 2: Εισπνεύστε το φάρμακό σας».

ΠΡΑΣΙΝΟ



Εικόνα Ζ

Τι να κάνετε εάν το παράθυρο ελέγχου είναι ακόμα κόκκινο αφού έχετε πιέσει το κουμπί (Εικόνα Η).



Εικόνα Η

Η δόση δεν είναι προετοιμασμένη. **Πηγαίνετε πίσω στο «ΒΗΜΑ 1 Προετοιμάστε τη δόση σας» και επαναλάβετε τα βήματα 1.1 έως 1.6.**

ΒΗΜΑ 2: Εισπνεύστε το φάρμακό σας

Διαβάστε πλήρως τα βήματα 2.1 έως 2.7 πριν από τη χρήση. Μη γέρνετε τη συσκευή.

2.1 Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής μακριά από το στόμα σας και εκπνεύστε εντελώς. Μην εκπνέετε ποτέ μέσα στη συσκευή εισπνοής (Εικόνα Θ).



Εικόνα Θ

2.2 Κρατήστε το κεφάλι σας σε όρθια θέση, τοποθετήστε το επιστόμιο ανάμεσα στα χείλη σας και κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από αυτό (Εικόνα Ι).

Μην κρατάτε πατημένο προς τα κάτω το πορτοκαλί κουμπί καθώς εισπνέετε.



Εικόνα Ι

2.3 Πάρτε μία **δυνατή,** βαθιά εισπνοή από το στόμα σας. Συνεχίστε να εισπνέετε όσο το δυνατόν περισσότερο.

Ένα «κλικ» θα σας επιβεβαιώσει ότι εισπνέετε σωστά. Συνεχίστε να αναπνέετε όσο το δυνατόν περισσότερο, αφού ακούσετε το «κλικ». Μερικοί ασθενείς μπορεί να μην ακούσουν το «κλικ». Χρησιμοποιήστε το παράθυρο ελέγχου για να βεβαιωθείτε ότι έχετε εισπνεύσει σωστά.

2.4 Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοής από το στόμα σας.

2.5 Κρατήστε την αναπνοή σας όσο το δυνατόν περισσότερο.

2.6 Εκπνεύστε αργά μακριά από τη συσκευή εισπνοής.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αισθανθούν μία κοκκώδη αίσθηση στο στόμα τους ή μία ελαφρώς γλυκιά ή πικρή γεύση. Μην πάρετε επιπλέον δόση σε περίπτωση που δεν αισθανθείτε κάποια γεύση ή αίσθηση μετά την εισπνοή.

Σταματήστε και Ελέγξτε:

2.7 Βεβαιωθείτε ότι το παράθυρο ελέγχου είναι τώρα κόκκινο (Εικόνα Κ). Αυτό σημαίνει ότι έχετε εισπνεύσει το φάρμακό σας σωστά.

ΚΟΚΚΙΝΟ



Εικόνα Κ

Τι να κάνετε εάν το παράθυρο ελέγχου είναι ακόμα πράσινο μετά την εισπνοή (Εικόνα Λ).



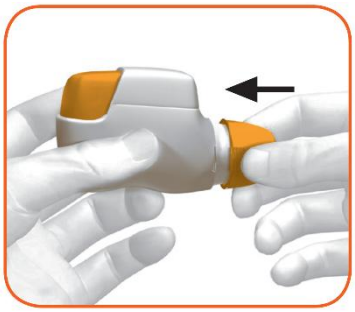
Εικόνα Λ

Αυτό σημαίνει ότι δεν έχετε εισπνεύσει το φάρμακό σας σωστά. **Πηγαίνετε πίσω στο «ΒΗΜΑ 2 Εισπνεύστε το φάρμακό σας» και επαναλάβετε τα βήματα 2.1 έως 2.7.**

Εάν το παράθυρο ελέγχου εξακολουθεί να μην αλλάζει σε κόκκινο, μπορεί να έχετε ξεχάσει να απελευθερώσετε το πορτοκαλί κουμπί πριν από την εισπνοή ή μπορεί να μην έχετε εισπνεύσει αρκετά δυνατά. Εάν συμβεί αυτό, προσπαθήστε ξανά. Βεβαιωθείτε ότι έχετε απελευθερώσει το πορτοκαλί

κουμπί και ότι έχετε εκπνεύσει πλήρως. Στη συνέχεια, πάρτε μια δυνατή, βαθιά εισπνοή μέσα από το επιστόμιο.
Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας εάν το παράθυρο ελέγχου εξακολουθεί να είναι πράσινο μετά από επανειλημμένες προσπάθειες.

Πιέστε το προστατευτικό κάλυμμα πίσω στο επιστόμιο μετά από κάθε χρήση (Εικόνα Μ), για να αποτρέψετε την επιμόλυνση της συσκευής εισπνοής με σκόνη ή άλλα υλικά. Πρέπει να απορρίψετε τη συσκευή εισπνοής σας, εάν χάσετε το κάλυμμα.



Εικόνα Μ

Επιπρόσθετες πληροφορίες:

Τι πρέπει να κάνετε εάν προετοιμάσετε κατά λάθος μια δόση;

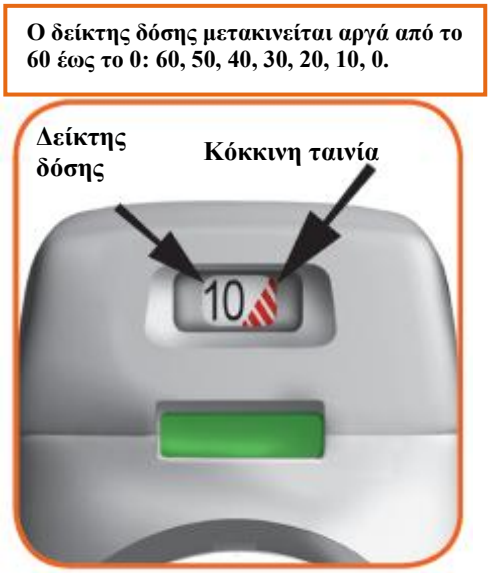
Φυλάξτε τη συσκευή εισπνοής με το προστατευτικό κάλυμμα στη θέση του μέχρι να έρθει η ώρα να εισπνεύσετε το φάρμακό σας, στη συνέχεια αφαιρέστε το κάλυμμα και ξεκινήστε από το Βήμα 1.6.

Πώς λειτουργεί ο δείκτης δόσης;

- Ο δείκτης δόσης δείχνει τον συνολικό αριθμό των δόσεων που απομένουν στη συσκευή εισπνοής (Εικόνα Ν).
- Κατά την πρώτη χρήση, κάθε συσκευή εισπνοής περιέχει τουλάχιστον 60 δόσεις ή τουλάχιστον 30 δόσεις, ανάλογα με το μέγεθος της συσκευασίας.
- Κάθε φορά που φορτώνετε μια δόση πιέζοντας το πορτοκαλί κουμπί, ο δείκτης δόσης μετακινείται ελάχιστα προς τον επόμενο αριθμό (50, 40, 30, 20, 10 ή 0).

Πότε πρέπει να πάρετε μία νέα συσκευή εισπνοής;

Θα πρέπει να πάρετε μία νέα συσκευή εισπνοής:
- Εάν η συσκευή εισπνοής σας φαίνεται κατεστραμμένη ή εάν χάσετε το κάλυμμα ή
- Όταν εμφανίζεται μία **κόκκινη ταινία** στον δείκτη δόσης, αυτό σημαίνει ότι πλησιάζετε στην τελευταία δόση σας (Εικόνα Ν) ή
- Εάν η συσκευή εισπνοής σας είναι άδεια (Εικόνα Ξ).



Εικόνα Ν

Πώς μπορείτε να γνωρίζετε ότι η συσκευή εισπνοής σας είναι άδεια;

Όταν το πορτοκαλί κουμπί δεν επανέλθει στην ανώτερη δυνατή θέση και ασφαλίσει σε μία ενδιάμεση θέση, τότε έχετε φτάσει στην τελευταία δόση (Εικόνα Ξ). Μπορείτε να εισπνεύσετε κανονικά την τελευταία σας δόση, παρόλο που το πορτοκαλί κουμπί έχει ασφαλίσει σε αυτήν τη θέση. Μετά από αυτήν τη δόση, δεν μπορείτε να επαναχρησιμοποιήσετε τη συσκευή εισπνοής και πρέπει να αρχίσετε να χρησιμοποιείτε μία νέα συσκευή εισπνοής.



Εικόνα Ξ

Πώς πρέπει να καθαρίζετε τη συσκευή εισπνοής σας;

Μην χρησιμοποιείτε ΠΟΤΕ νερό για να καθαρίσετε τη συσκευή εισπνοής, καθώς αυτό μπορεί να καταστρέψει το φάρμακό σας.

Εάν επιθυμείτε να καθαρίσετε τη συσκευή εισπνοής, απλά σκουπίστε την εξωτερική επιφάνεια του επιστομίου με ένα στεγνό χαρτομάντηλο ή μία στεγνή χαρτοπετσέτα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Azurity Pharmaceuticals Ireland Ltd.
The Observatory
7-11 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 VC42

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 νοεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 αυγούστου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16/10/2026

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.