

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Bretaris® Genuair®, прашок за инхалација, 322 микрограми

INN: Аклидиниум бромид

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја ослободена доза (доза која го напушта делот за уста од инхалаторот) содржи 375 микрограми аклидиниум бромид, еквивалент на 322 микрограми аклидиниум. Ова кореспондира на измерена доза од 400 микрограми аклидиниум бромид, еквивалент на 343 микрограми аклидиниум.

Ексципиенси со познато дејство: 12,6 мг лактоза монохидрат по доза.

За целосна листа на ексципиенси видете под 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за инхалација.

Бел или скоро бел прашок, фино гранулиран, без видливи агрегати или непознати честички, во бел инхалатор, со интегриран дозен индикатор и со зелено копче за дозирање.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Bretaris Genuair е индициран како терапија за одржување на бронходилатацијата заради олеснување на симптомите кај возрасните пациенти со хронично опструктивно белодробно заболување (ХОБЗ)

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Препорачаната доза е една инхалација со 322 микрограми аклидиниум, два пати дневно.

Доколку се пропушти доза, таа треба да биде земена што е можно поскоро. Но, во случај да се приближува времето за следната доза, пропуштената доза треба да се прескокне.

Повозрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасните пациенти (видете под 5.2).



Пациенти со нарушување на функцијата на бубрезите

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушување на функцијата на бубрезите (видете под 5.2).

Пациенти со нарушување на функцијата на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушување на функцијата на црниот дроб (видете под 5.2).

Педијатриска популација

Bretaris® Genuair® не се употребува кај деца и адолесценти (под 18 годишна возраст) со индикација за ХОБЗ.

Начин на употреба

Лекот се зема преку инхалирање.

Пациентите треба да добијат инструкции како правилно да го употребуваат инхалаторот.

Упатство за употреба:

Запознавање со Bretaris Genuair: Извадете го Genuair инхалаторот од кесичката и запознајте се со неговите компоненти



Начин на употреба на Bretaris Genuair

Содржина

По отстранувањето на заштитната капа, има уште 2 чекори кои треба да ги направите за правилна употреба на Вашиот Genuair инхалатор:

Чекор 1: Притиснете го и **ОСЛОБОДЕТЕ** го зеленото копче и издишете до крај, настрана од инхалаторот.

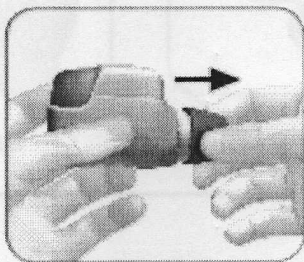


Чекор 2: Поставете ги Вашите усни тесно околу делот за устата и вдишете низ инхалаторот **СИЛНО** и **ДЛАБОКО**.

По инхалцијата, не заоравајте да го вратите заштитното капаче на делот за устата.

Отпочнување со употреба

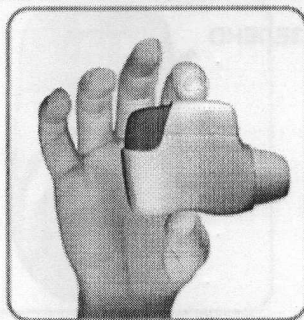
- Пред првата употреба, скинете ја запечатената кесичка по засекот и извадете го Genuair инхалаторот.
- Кога ќе треба да ја земете дозата од лекот, отстранете го заштитното капаче со помош на **благо притискање на стрелките** означени на двете страни и повлекување на капачето нанадвор. (видете ја слика 1).



Слика 1

- Погледнете внимателно дали нешто го блокира делот за устата.
- Држете го Genuair инхалаторот **хоризонтално**, со делот за устата кон Вас и зеленото копче **нагоре** (видете ја слика 2).

Држете го со зеленото копче
нагоре. НЕ НАВАЛУВАЈТЕ ГО



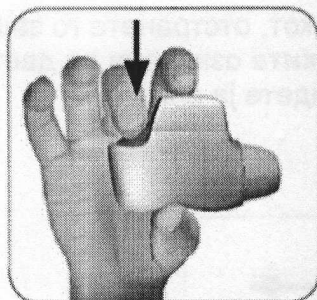
Слика 2



ЧЕКОР 1: ПРИТИСНЕТЕ го зеленото копче до крај и потоа **ОСЛОБОДЕТЕ** го (видете ги сликите 3 и 4)

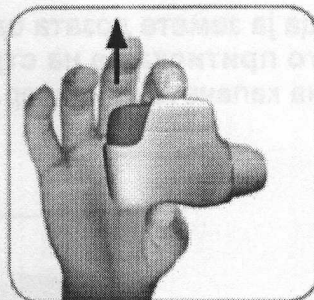
НЕ ДРЖЕТЕ ГО ПРИТИСНАТО ЗЕЛЕНОТО КОПЧЕ.

ПРИТИСНЕТЕ го зеленото
копче до крај кон доле



Слика 3

ОСЛОБОДЕТЕ го зеленото
копче



Слика 4

Застанете и проверете: Уверете се дека дозата е спремна за инхалирање

- Уверете се дека бојата на контролниот прозорец се сменила во **зелено** (видете ја слика 5).
- Зелениот контролен прозорец потврдува дека дозата од Вашиот лек е спремен за инхалирање.

Подготвено за употреба



Слика 5



ДОКОЛКУ БОЈАТА НА КОНТРОЛНИОТ ПРОЗОРЕЦ ОСТАНЕ ЦРВЕНА, ВЕ МОЛИМЕ ПОВТОРЕТЕ ГИ ПОСТАПКИТЕ ПРИТИСНИ И ОСЛОБОДИ ГО КОПЧЕТО (ВИДЕТЕ ПОД ЧЕКОР 1).

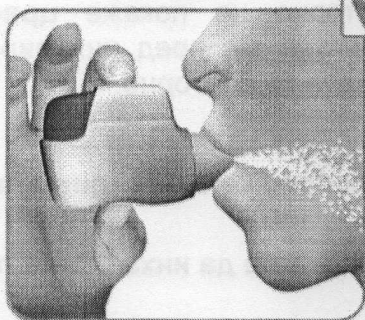
- Пред приближувањето на инхалаторот до устата, издишете. Не издишувајте во инхалаторот.

ЧЕКОР 2: Поставете ги усните цврсто околу делот за уста на Genuair инхалаторот и вдишете СИЛНО и ДЛАБОКО низ делот за устата (видете ја слика 6).

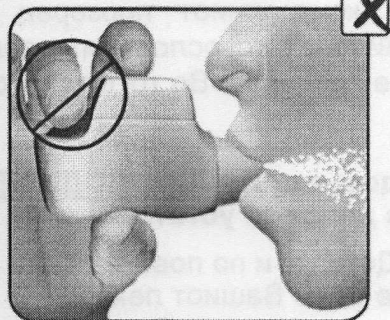
- Ова силно и длабоко вдишување го повлекува лекот низ инхалаторот во Вашите бели дробови.

**ВНИМАНИЕ: НЕ ГО ДРЖЕТЕ ПРИТИСНАТО
ЗЕЛЕНОТО КОПЧЕ ДОДЕКА ВДИШУВАТЕ.**

ПРАВИЛНО



НЕПРАВИЛНО



СЛИКА 6

- Додека вдишувате, ќе чуete “КЛИК” кој сигнализира дека правилно го употребувате Genuair® инхалаторот.
- Продолжете да вдишувате и откако ќе го чуete звукот “КЛИК” од инхалаторот, за да бидете сигурни дека сте ја вдишале целата доза.
- Оддалечете го Genuair инхалаторот од Вашите усни и задржете го здивот онолку колку што можете, а потоа издишете полека, низ носот.

Забелешка: Некои пациенти може да почувствуваат нишка на сладок или малку горчлив вкус додека го вдишуваат лекот, зависно од пациентот. Не инхалирајте додатна доза доколку не сте почувствувале никаков вкус.

Застанете и проверете: Уверете се дека сте инхалирале правилно

- Уверете се дека контролниот прозорец се обоил **црвено** (видете ја слика 7). Ова потврдува дека сте ја инхалирале правилно целата доза.





Слика 7

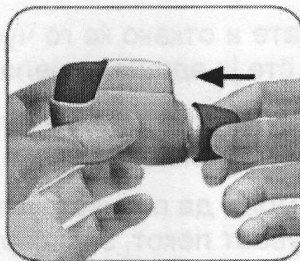
ДОКОЛКУ БОЈАТА НА КОНТРОЛНИОТ ПРОЗОРЕЦ Е СЕУШТЕ ЗЕЛЕНА, ВЕ МОЛИМЕ ПОВТОРЕТЕ ГО СИЛНОТО И ДЛАБОКО ВДИШУВАЊЕ НИЗ ДЕЛОТ ЗА УСТАТА (ВИДЕТЕ ПОД ЧЕКОР 2).

- Доколку контролниот прозорец повторно не покаже **црвено**, можеби сте заборавиле да го ослободите зеленото копче пред инхалирањето или не сте вдишале правилно. Во тој случај, обидете се повторно.

Уверете се дека сте го ОСЛОБОДИЛЕ зеленото копче и вдишете СИЛНО и длабоко низ делот за устата.

Забелешка: Доколку и по повеќе обиди не успевате да инхалирате правилно, консултирајте се со Вашиот лекар.

- Кога контролниот прозорец ќе се обои црвено, вратете го заштитното капаче со негово притиснување назад, на делот за устата (видете ја слика 8).



Слика 8

Кога треба да набавите нов Genuair инхалатор?



- Genuair инхалаторот е опремен со **дозен индикатор** кој покажува приближно уште колку дози од лекот се останати во инхалаторот. Дозниот индикатор се движи споро, покажувајќи **интервали од по 10 дози** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0 кај инхалаторот со 60 и 30, 20, 10, 0 кај инхалаторот со 30 дози) (видете ја сликата А). Секој Genuair инхалатор ќе ослободи најмалку 30 дози.
- Кога во дозниот индикатор ќе се појави **ознака со црвени пругасти линии** (видете ја сликата А), тоа значи дека се приближувате кон последната доза и да набавите нов Genuair инхалатор.

Дозниот индикатор ги покажува преостанатите дози броејќи ги наназад, во интервали од по 10 дози: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Слика А

Забелешка: Доколку Вашиот Genuair инхалатор делува како да е оштетен или доколку го изгубите заштитното капаче, тогаш треба да го замените. НЕ МОРА да го чистите Вашиот Genuair инхалатор. Доколку сепак сакате да го исчистите, направете го тоа со бришење на надворешната страна на делот за устата со суво марамче или хартиено марамче.

НИКОГАШ не користете вода за чистење на Вашиот Genuair инхалатор, бидејќи така можете да го оштетите лекот.

Како ќе знаете дека Genuair инхалаторот е празен?

- Кога ќе се појави 0 (нула) во средина на дозниот индикатор, треба да продолжите да ги искористите евентуално преостанатите дози во Genuair инхалаторот.
- Кога последната доза ќе биде спремна за инхалирање, зеленото копче нема да се врати во неговата позиција сосема нагоре, туку ќе остане заклучено во средна позиција (видете ја сликата Б). И покрај тоа што зеленото копче е заклучено, последната доза сеуште може да се употреби. Потоа Genuair инхалаторот веќе не ќе може да се употребува и треба да почнете да употребувате нов.





Слика Б

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пречувствителност на аклидиниум бромид, атропин или на неговите деривати, вклучувајќи ипратропиум, окситропиум или тиотропиум, или на ексципиентите на лекот наведени во делот 6.1.

4.4. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Астма:

Bretaris Genuair не треба да се употребува кај пациенти со астма; не се вршени клинички испитувања за употреба на аклидиниум бромид кај пациенти со астма.

Парадоксален бронхоспазам

Како и при другите инхалаторни третмани и употребата на Bretaris Genuair може да предизвика парадоксален бронхоспазам. Доколку дојде до тоа, третманот со Bretaris Genuair треба да се прекине и да се разгледа употребата на други третмани.

Влошување на болеста

Аклидиниум бромидот е третман за одржување на бронходилатацијата и не треба да се употребува за ослободување од болките при акутни епизоди на бронхоспазам, односно како терапија за брзо ублажување на симптомите. Во случај на промена во интензитетот на ХОБЗ додека пациентот се третира со аклидиниум бромид, така што на пациентот му се потребни дополнителни лекови за брзо ублажување на симптомите, треба да се изврши ре-евалуација на пациентот и неговиот третман.

Кардиоваскуларно дејство

Кардиоваскуларниот безбедносен профил се карактеризира со антихолинергично дејство.

Bretaris Genuair треба да се употребува внимателно кај пациенти кои имале инфаркт на миокардот во текот на изминатите 6 месеци, нестабилна ангина, новодијагностицирана аритмија во изминатите 3 месеци или биле хоспитализирани поради срцева слабост класирана во III или IV степен (според NYHA класификацијата) во претходните 12 месеци. Ваквите пациенти биле



исклучени од клиничките испитувања бидејќи овие состојби можат да бидат погодени од антихолинергичниот механизам на дејство.

Антихолинергична активност

Сувата уста, забележана при антихолинергичен третман, на долг рок, може да е поврзана со забен кариес.

Во согласност со своето антихолинергично дејство, аклидиниум бромидот треба внимателно да се употребува кај пациенти со симптоматска хиперплазија на простатата; опструкција на грлото на мочниот меур или имаат глауком со тесен агол (и покрај тоа што е многу мала веројатноста од директен контакт на лекот со окото)

Експципиенси

Пациентите со ретки наследни симптоми на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lарр лактаза, или глукоза-галактоза малапсорпција, не треба да го употребуваат овој лек.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Истовремената употреба на аклидиниум бромид со други антихолинергични лекови не е испитано и не се препорачува.

Иако не се вршени формални *ин vivo* студии на интеракција, аклидиниум бромидот за инхалација се употребувал истовремено со други ХОБЗ лекови, вклучувајќи симпатомиметички бронходилататори, метилксантини и орални и инхалаторни стероиди, без клинички доказ за интеракцијата на лековите.

Ин vitro студиите покажале дека за аклидиниум бромидот или неговите метаболитици, во терапевтска доза, не се очекува да предизвикаат интеракција со лекови кои се супстрати на Р-гликопротеинот (Р-gp) или со лекови кои се метаболизираат преку ензимот цитохром Р450 (CYP450) и естеразите (видете под 5.2.)

4.6. Бременост и лактација

Бременост

Нема расположиви податоци за употребата на аклидиниум бромидот кај бремени жени.

Студиите кај животни покажале фетотоксичност само при дозно ниво многу повисоко од максималната хумана изложеност на аклидиниум бромид (видете под 5.3). Аклидиниум бромидот во тек на бременост треба да се употребува само доколку очекуваниот бенефит го надминува потенцијалниот ризик.

Доење

Не е познато дали аклидиниум бромидот и / или неговите метаболитици се екскретираат во хуманото млеко. Студиите со животни покажале екскреција на мали количества на аклидиниум бромид и/или неговите метаболитици во млекото, па според тоа, треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со аклидиниум бромид, земајќи го во предвид



бенефитот од доењето за детето и бенефитот од долготрајната терапија со бромидот за жената.

Плодност

Студиите со стаорци покажале блага редукција на фертилитетот при дози многу повисоки од максималната хумана изложеност на аклидиниум бромид (видете под 5.3). Малку е веројатно дека аклидиниум бромидот употребен во препорачаната доза ќе има влијание врз фертилитетот кај луѓето.

4.7. ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕТО СО МОТОРНИ ВОЗИЛА ИЛИ МАШИНИ

Аклидиниум бромидот нема или има незначително влијание врз способноста за управување со возила или машини. Појавата на главоболка или заматен вид може да влијае врз способноста за управување со возила или машини.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Резиме за безбедносниот профил

Најчесто забележани несакани дејства како реакција на лекот Bretaris Genuair се главоболката (6,6%) и назофарингитисот (5,5%).

Табеларен приказ на несаканите дејства

Фреквенцијата на долу наведените несакани дејства се базира на стапките на инцидентност (односно на настаните кои му се припишуваат на лекот Bretaris Genuair) забележани со употребата на Bretaris Genuair 322 микрограми (636 пациенти) во заедничка анализа на една 6-месечна и две 3-месечни рандомизирани, плацебо контролирани клинички студии.

Фреквенцијата на појавување на несаканите дејства се дефинира според категориите на зачестеност: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$) и непознати (не е можно да се определи зачестеноста врз основа на расположивите податоци).

Систем на органи	Најсоодветен термин	Фреквенција
Инфекции и инфестации	Синуситис	Често
	Назофарингитис	Често
Пореметувања на имунолошкиот систем	Хиперсензитивност	Ретко
	Ангиедем	Непознато
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Често
Пореметувања на видот	Замаглен вид	Повремено
Кардиолошки пореметувања	Тахикардија	Повремено
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	Кашлица	Често
	Дисфонија	Повремено
Гастроинтестинални пореметувања	Дијареа	Често
	Сува уста	Повремено
Пореметување на кожата и поткожните ткива	Осип	Повремено
	Чешање	Повремено
Пореметувања на бубрезите	Задршка на урината	Повремено



Пријавување на сомневање за несакано дејство

Пријавувањето на сомневање за несакано дејство по добивањето на одобрението за ставање на лекот во промет е многу важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот бенефит и ризик во однос на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакани дејства како резултат на употребата на овој лек

4.9. Предозирање

Високите дози на аклидиниум бромид може да доведат до антихолинергични знаци и симптоми.

Единечни инхалирани дози до 6000 микрограми аклидиниум бромид, давани се на здрави субјекти без да пројават системски антихолинергични несакани дејства. Не се забележани клинички релевантни несакани дејства, по 7-дневна употреба кај здрави субјекти, два пати на ден со дози до 800 микрограми аклидиниум бромид.

Акутната интоксикација со аклидиниум бромид при случајно внесување на лекот е малку веројатна, со оглед на неговата слаба орална биорасположивост и механизмот на дозирање по пат на вдишување преку Genuair® инхалаторот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антихолинергици

АТС код: R03BB05

Аклидиниум бромидот е компетитивен, селективен антагонист на мускаринските рецептори (познат и под името антихолинергик), со подолго време на врзување на M_3 отколку на M_2 рецепторите. M_3 рецепторите посредуваат во контракцијата на мазните мускули на дишните патишта. Инхалираниот алкидиниум бромид делува локално во белите дробови како антагонист на M_3 рецепторите на мазните мускули на дишните патишта и предизвикува бронходилатација.

Неклиничките *ин витро* и *ин vivo* студии покажале дека аклидиниумот може да предизвика брза, дозно зависна и долготрајна инхибиција на бронхоконстрикцијата предизвикана од ацетилхолинот. Аклидиниум бромидот брзо се разградува во плазмата и со самото тоа, и нивото на системските антихолинергични несакани дејства е низок.

Фармакодинамски дејства

Клиничките испитувања на ефикасноста покажале дека лекот Bretaris Genuair доведува до клинички значително подобрување на функцијата на белите дробови (мерено со форсирано издишувачки волумен во текот на првата секунда [FEV₁]) во текот на првите 12 часа по утринската или вечерната доза, која била видлива во рок од 30 мин. по првата земена доза (зголемување на почетните вредности од 124 на 133 mL). Максимална бронходилатација се постигнува во рок од 1-3 часа по дозирањето, со средна вредност на



најголемото подобрување на FEV₁ во однос на почетната вредност од 227-268 ml во состојба на динамичка рамнотежа.

Електрофизиологија на срцето

Не е забележано влијание врз QT интервалот (коригиран со употреба на *Fridericia* или *Bazett* методата или е индивидуално коригиран) кога аклидиниум бромидот (200 до 800 микрограми) е даван еднаш дневно, во текот на 3 дена, на здрави субјекти при темелна QT студија.

Покрај тоа, не се забележани клинички значајни влијанија на Bretaris Genuair на срцевиот ритам во текот на 24-часовен Холтер мониторинг по тромесечен третман на 336 пациенти (од кои 164 примале Bretaris Genuair 322 микрограми два пати на ден),

Клиничка ефикасност

Во третата фаза од клиничкиот развој на лекот Bretaris Genuair биле вклучени 269 пациенти третирани со лекот Bretaris Genuair со јачина од 322 микрограма, два пати дневно во едно шестмесечно, рандомизирано, плацебо-контролирано испитување и 190 пациенти третирани со лекот B со јачина 322 микрограма, два пати дневно, во едно тримесечно, рандомизирано, плацебо-контролирано испитување. Ефикасноста е проценета преку мерење на функцијата на белите дробови и следењето на симптомите, како што се недостатокот на воздух, здравствената состојба специфична за болеста, употребата на терапијата за брзо ублажување на симптомите и појавата на влошување на состојбата. Во долгорочните студии за безбедност, лекот Bretaris Genuair се покажал како ефикасен во бронходилатацијата кога се употребува во период подолг од една година.

Бронходилатација

Во шестмесечна студија, пациентите кои биле третирани со Bretaris Genuair со јачина од 322 микрограми, два пати на ден, искусиле клинички значајно подобрување на функцијата на белите дробови (мерено според FEV₁). Максималните бронходилататорни ефекти биле евидентни од првиот ден и се одржувале во текот на шестмесечниот период на третманот. По шестмесечниот третман, средното подобрување FEV₁ мерено пред утринската доза (при најниска концентрација на лекот), во споредба со плацебото, била 128mL (95% CI=85-170; p<0,0001).

Слични се забележаните опсервации со лекот Bretaris Genuair во текот на тримесечното испитување.

Здравствената состојба поврзана со болеста и ублажување на симптомите

Лекот Bretaris Genuair довел до клинички значајно подобрување на симптомите на недостаток на воздух (проценето со помош на Преодниот индекс на диспнеа [*Transition Dyspnoea Index* -TDI]) и здравствената состојба поврзана со болеста (проценета со помош на St. George's респираторниот прашалник [*St. George's Respiratory Questionnaire* SGRQ]). Табелата подолу го прикажува ублажувањето на симптомите кое е постигнато по шестмесечен третман со Bretaris Genuair.



Вариабла	Терапија		Подобрувањ е во однос на плацебото	p-вредност
	Bretaris® Genuair®	Плацебо		
TDI				
Процент на пациенти кои постигнале MCID ^a	56,9	45,5	1,68-пати ^c зголемена веројатност	0,004
Средна вредност на промената од почетната вредност	1,9	0,9	1,0 единици	<0,001
SGRQ				
Процент на пациенти кои постигнале MCID ^b	57,3	41,0	1,87- пати ^c зголемена веројатност	<0,001
Средна вредност на промената од почетната вредност	-7,4	-2,8	- 4,6 единици	<0,0001

a Минимална клинички значајна разлика (MCID) промена од најмалку 1 единица во TDI.

b MCID промена од најмалку - 4 единици во SGRQ.

c Стапка на веројатност, зголемување на веројатноста за постигнување во споредба со плацебото.

Пациентите третирани со Bretaris Genuair имаат помала потреба од лекови за ублажување на симптомите отколку пациентите третирани со плацебо (намалување на 0,95 потисоци дневно, по 6 месеци [$p=0.005$]). Лекот Bretaris Genuair довел до подобрување на дневните симптоми на ХОБЗ (диспнеа, кашлица и создавање на спутум) и симптоми во текот на ноќта или во раните утрински часови.

Заедничката анализа на ефикасноста од шестмесечните и тримесечните плацебо контролирани испитувања покажала статистички значајно намалување на зачестеноста на умерените и тешките егзацербации (кои бараат третирање со антибиотици или со кортикостероиди или доведуваат до хоспитализација) со 322 микрограми аклидиниум, два пати дневно, во споредба со плацебото (зачестеност по пациент годишно: 0,31 наспроти 0,44; $p=0,0149$).

Толеранција на физички напор

Во тронеделна, вкрстена, рандомизирана, плацебо-контролирана клиничка студија, употребата на лекот Bretaris Genuair била поврзана со статистички значајно подобрување на времетраењето на издржливоста на физичкиот



напор во споредба со плацебо за 58 секунди (95% CI=9-108; $p=0,021$; вредност пред почетокот на третманот: 486 секунди). Лекот Bretaris Genuair статистички значајно ја редуцирал хиперинфлацијата на белите дробови во мирување (функционален резидуален капацитет [FRC]=0,197 L [95% CI=0,321, 0,072; $p=0,002$]; резидуален волумен [RV]=0,238 L [95% CI=0,396, 0,079; $p=0,004$]), а исто така, го подобрил и најнискиот инспираторен капацитет (за 0,078 L; 95% CI=0,01, 0,145; $p=0,025$) и ја намалил диспнеата во текот на вежбањето (Боргова скала) (за 0,63 на Брговата скала; 95% CI=1,11, 0,14; $p=0,012$)

Педијатриска популација

Европската Агенција за лекови ја изземала обврската за поднесување на резултатите од испитувањата со лекот Bretaris Genuair во сите подгрупи на педијатриска популација со ХОБЗ (видете под 4.2 во врска со информации за употребата на лекот кај педијатриската популација)

5.2. Фармакокинетски својства

Ресорпција

Аклидиниум бромидот рапидно се ресорбира од белите дробови, постигнувајќи максимални плазмени концентрации во рок од 5 минути од инхалацијата кај здрави, субјекти и нормално во рок од 15 минути кај пациенти со ХОБЗ. Делот од инхалираната доза, кој доаѓа до системската циркулација како непроменет аклидиниум е многу мал, помал од 5%.

Максималните концентрации во плазмата постигнати по вдишување на сувиот прашок кај пациентите со ХОБЗ, при единечна доза од 400 микрограми аклидиниум бромид, биле околу 80pg/mL. Нивоата во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа, се постигнуваат во рок од 7 дена од почеокот на дозирањето два пати на ден, а со одлед на краткиот полуживот, состојбата на динамичка рамнотежа може да се постигне набрзо по првата доза. Во состојба на динамичка рамнотежа не е забележана акумулација по повторено дозирање.

Дистрибуција

Вкупното таложение на аклидиниум бромидот во белите дробови, вдишан преку Genuair инхалаторот, било во просек околу 30% од измерената доза.

Врзувањето на аклидиниум бромидот за плазмените протеини утврдено *ин vitro* најверојатно одговара на врзувањето на метаболитите за плазмените протеини поради брзта хидролиза на аклидиниум бромидот во плазмата; врзувањето за плазмените протеини било 87% за метаболитите на карбоксилната киселина и 15% за алкохолните метаболити. Главниот плазмен протеин кој го врзува аклидиниумот е албуминот.

Биотрансформација

Аклидиниум бромидот брзо и обемно се хидролизира на своите фармаколошки неактивни метаболити, деривати на алкохол и карбоксилна киселина. До хидролиза доаѓа по хемиски (не-ензимски) и по ензимски пат, со естерази, при што бутирилхолинестразата е главна хумана естераза вклучена во



хидролизата. Нивоата на киселите метаболити се околу 100 пати поголеми од алкохолните метаболити и неизменетата активна супстанца по инхалацијата.

По таложењето во белите дробови или по голтањето, аклидиниум бромидот поминува низ обемна системска и предсистемска хидролиза, што за последица има ниска апсолутна биорасположивост на инхалираниот аклидиниум бромид (<5%).

Биотрансформацијата по пат на ензимот CYP450 има помала улога во вкупниот метаболички клиренс на аклидиниум бромидот.

Ин vitro студиите покажале дека аклидиниум бромидот во терапевска доза или неговите метаболити не ги инхибираат, ниту ги индуцираат ензимите на цитохром P450 (CYP450) и не ја инхибираат естеразата (карбоксилестераза, ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза). *Ин vitro* студиите покажале дека аклидиниум бромидот или неговите метаболити не се супстрати или инхибитори на P-гликопротеинот.

Елиминација

Полувремето на елиминација на аклидиниум бромидот е околу 2 до 3 часа.

По интравенска употреба на 400 микрограма обележен аклидиниум бромид кај здрави испитаници, околу 1% од дозата се излучил преку урината, како неизменет аклидиниум бромид. До 65% од дозата биле елиминирани во вид на метаболити во урината и до 33% во облик на метаболити во столицата.

Откако здравите испитаници или пациентите со ХОБЗ инхалирале 200 микрограми и 400 микрограми аклидиниум бромид, излучувањето на неизменетиот аклидиниум преку урината е многу мало, односно околу 0,1% од примената доза, што укажува на тоа дека бубрежниот клиренс има мала улога во вкупниот клиренс на аклидиниумот од плазмата.

Линеарност / нелинеарност

Аклидиниумот, во терапевски дози, покажал линеарна фармакокинетика и фармакокинетички карактеристики, независни од времето.

Фармакокинетички / фармакодинамски својства

Со оглед на тоа што аклидиниум бромидот делува локално во белите дробови и брзо се разградува во плазмата, нема директна поврзаност меѓу фармакокинетиката и фармакодинамиката.

Специфични групи популација

Повозрасни пациенти

Фармакокинетичките својства на аклидиниум бромидот кај пациенти со умерена до тешка ХОБЗ се слични кај пациентите на возраст од 40 до 59 години и пациентите на возраст ≥ 70 години. Од таа причина, кај повозрасните пациенти со ХОБЗ не е потребно прилагодување на дозата.



Пациенти со пореметување на црниот дроб

Не се спроведени студии кај пациенти со пореметување на црниот дроб. Со оглед на тоа што алкидиниум бромидот воглавно се метаболизира со хемиско и ензимско цепање во плазмата, многу е мала веројатноста за промена на системската изложеност на аклидиниум бромид поради пореметување на црниот дроб. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со ХОБЗ кои имаат пореметување на црниот дроб.

Пациенти со пореметување на бубрезите

Не се забележани значителни фармакокинетички разлики помеѓу испитаниците со нормална функција на бубрезите и оние со пореметена функција на бубрезите. Поради тоа, нема потреба од прилагодување на дозата, ниту дополнително следење на пациентите со ХОБЗ кои имаат пореметување на бубрезите.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Претклиничките податоци врз основа на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, токсичност на повторените дози, генотоксичност и канцерогеност, репродуктивна и развојна токсичност, не укажуваат на особен ризик за луѓето.

Во претклиничките студии, со оглед на кардиоваскуларните параметри (зголемена фреквенција на срцето кај кучињата), репродуктивната токсичност (фетотоксичните ефекти) и плодноста (благо намалување на стапката на зачнување, бројот на жолтите тела - corpora lutea и пред и пост-имплантациските загуби), забележано е влијание само при изложеност на дози значително поголеми од максимално препорачаните дози за луѓе и тоа само влијанија кои се од мало значење за клиничка употреба.

Ниската токсичност забележана во предклиничките студии за токсичност, делумно е последица на брзиот метаболизам на аклидиниум бромидот во плазмата и незначителната фармаколошка активност на главните метаболити. Во тие студии, границите на сигурноста за системската изложеност кај луѓето при доза од 400 микрограми, два пати на ден во однос на највисоката доза која не предизвикува несакани дејства имала сооднос од 17 до 187 пати.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Лактоза монохидрат

6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на употреба

Рокот на употреба е три години.



Треба да се употреби во рок од 90 дена од отварањето на кесичката.

6.4. Начин на чување

Не бара посебни услови за чување.

Genuair инхалаторот треба да се чува во кесичката до почетокот на периодот на употреба.

6.5. Содржина на пакувањето

Инхалаторот е мултикомпонентна направа, изработена од поликарбонат, акрилонитрил-бутадиен-стирен, поликсиметилен, полиестер-бутилен, терефталат, полипропилен, полистерен и нерѓосувачки челик. Има бела боја, вграден дозен индикатор и зелено копче за дозирање. Делот за устата е покриен со зелено заштитно капаче кое се отстранува. Инхалаторот е спакуван во пластична ламинирана кесичка, сместена во картонска кутија.

Кутија со 1 инхалатор со 30 единечни дози.

Кутија со 1 инхалатор со 60 единечни дози.

Кутија со 3 инхалатори со по 60 единечни дози

6.6. Специјални мерки за отстранување и манипулација

Секој неупотребен лек или отпаден материјал се уништува во согласност со важечките прописи.

Во врска со инструкциите за употреба и манипулација видете под 4.2.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:

СЕПТИМА ДООЕЛ застапник на: BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)
Ул. Сава Ковачевиќ 13 бр.9
1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bretaris® Genuair®, 1 x 30 дози:

Bretaris® Genuair®, 1 x 60 дози:

Bretaris® Genuair®, 3 x 60 дози:

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

Bretaris® Genuair®, 1 x 30 дози:

Bretaris® Genuair®, 1 x 60 дози:

Bretaris® Genuair®, 3 x 60 дози:

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



