

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

▼Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг. Ова ќе овозможи брзо идентификување на новите безбедносни информации. Здравствените работници се задолжени да ги пријавуваат сите сомненија за несакани дејства. За начинот на пријава на несаканите дејства видете во делот 4.8

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 µg аклидиниум бромид, еквивалент на 322 µg аклидиниум. Ова коренспондира на измерена доза од 400 µg аклидиниум бромид, еквивалент на 343 µg аклидиниум.

Ексципиент со познато дејство

Секоја ослободена доза содржи приближно 12,60 mg лактоза (како монохидрат).

За целосна листа на ексципиенси видете под 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за инхалација.

Бел или скоро бел прашок, 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) (видете во делот 5.1).

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 наближува 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, бидејќи Genuair инхалаторот може да функционира поинаку од инхалаторите кои пациентите можеби ги употребувале порано. Важно е да се инструктираат пациентите внимателно да го прочитаат упатството за употреба, кој го има во пакувањето со секој инхалатор.

За инструкциите за употреба видете во делот 6.6.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пречувствителност на аклидиниум бромид или на ексципиенсите на лекот наведени во делот 6.1.

4.4. ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА И МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Парадоксален бронхоспазам

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

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 во претходните 12 месеци биле хоспитализирани поради срцева слабост класирана во III или IV степен според класификацијата на New York Heart Assosiation. Искуствата со пациенти со кардиоваскуларни коморбитети во клиничките испитувања се ограничени (видете во делот 5.1). 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)

Ексципиенси

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни симптоми на нетолеранција на галактоза, недостаток на вкупната лактаза, или гликоза-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 метаболити, во терапевтска доза, не се очекува да предизвикаат интеракција со активни супстанции кои се супстрати на Р-гликопротеинот (P-gp) или со активни супстанции кои се метаболизираат преку ензимот цитохром P450 (CYP450) и естеразите (видете под 5.2.)

4.6. Плодност, бременост и доене

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 / неговите метаболитици се екскретираат во хуманото млеко. Студиите со животни покажале екскреција на мали количества на аклидиниум бромид и/или неговите метаболитици во млекото. Ризикот по новороденчето/доенчето не може да се исклучи. Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со Bretaris Genuair, земајќи го во предвид бенефитот од доењето за детето и бенефитот од долготрајната терапија 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 СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Аклидиниум бромидот може да има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Појавата на главоболка, вртоглавица или заматен вид по администрацијата на аклидиниум бромидот (видете во делот 4.8) 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 µg (636 пациенти) во заедничка анализа на една 6-месечна и две 3-месечни рандомизирани, плацебо контролирани клинички студии.

Плацебо-контролирана студија со 1791 пациент со умерена до многу тешка ХОБЗ третирани со Bretaris Genuair до 36 месеци не идентификувала други несакани дејства.

Фреквенцијата на појавување на несаканите дејства се дефинира според категориите на зачестеност: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$) и непознато (зачестеноста не може да се определи 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
	Анафилактичка реакција	Непознато
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Често
	Вртоглавица	Невообичаено
Пореметувања на видот	Замаглен вид	Невообичаено
Кардиолошки пореметувања	Тахикардија	Невообичаено
	Палпитации	Невообичаено
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	Кашлица	Често
	Дисфонија	Невообичаено
Гастроинтестинални пореметувања	Дијареа	Често
	Гадење*	Често
	Сува уста	Невообичаено
	Стоматитис	Невообичаено
Пореметување на кожата и поткожните ткива	Осип	Невообичаено
	Пруритус	Невообичаено
Пореметувања на бубрезите	Задршка на урината	Невообичаено

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по добивањето на одобрението за ставање на лекот во промет е од голема важност. Со тоа се овозможува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници можат да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

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 µg аклидиниум бромид.

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

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА



5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови за опструктивни заболувања на дишните патишта, антихолинергици

АТС код: R03BB05

Механизам на дејство

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 [FEV_1]) 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 FEV_1 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 µg два пати на ден),

Клиничка ефикасност и безбедност

Во третата фаза од клиничкиот развој на лекот Bretaris Genuair биле вклучени 269 пациенти третирани со лекот Bretaris Genuair со јачина од 322 µg, два пати дневно во едно шестмесечно, рандомизирано, плацебо-контролирано испитување и 190 пациенти третирани со лекот B со јачина 322 µg, два пати дневно, во едно тримесечно, рандомизирано, плацебо-контролирано испитување. Ефикасноста е проценета преку мерење на функцијата на белите дробови и следењето на симптомте, 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 µg, 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.

Здравствен статус специфичен за болеста и симптоматски придобивки 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	1,82-пати ^c зголемена веројатност	<0,001
Средна вредност на	-7,4	-2,8	- 4,6 единици	<0,0001

промената од почетната вредност				
---------------------------------	--	--	--	--

- 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 μ g аклидиниум, два пати дневно, во споредба со плацебото (зачестеност по пациент годишно: 0,31 наспроти 0,44; $p=0,0149$).

Долгорочно тестирање на безбедност и ефикасност до 3 години

Ефектот на аклидиниум бромид врз појавата на големи несакани кардиоваскуларни настани (MACE) бил оценет во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана, студија со паралелни групи со 3630 возрасни пациенти помеѓу 40 и 91 година со умерено до многу тешко ХОБЗ, третирани до 36 месеци. 58,7% биле мажи и 90,7% биле белци, со просечен постбронходилататор FEV1 од 47,9% од предвидената вредност и просечен САТ (тест за проценка на ХОБЗ) од 20,7. Сите пациенти имале историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни болести и/или значајни кардиоваскуларни фактори на ризик. 59,8% од пациентите имале најмалку една егзацербација на ХОБЗ во последните 12 месеци од скринингот. Приближно 48% од вклучените пациенти имале претходна историја на најмалку 1 документиран претходен кардиоваскуларен настан; цереброваскуларна болест (13,1%), коронарна артериска болест (35,4%), периферна васкуларна болест или историја на клаудикација (13,6%).

Дизајнот на студијата бил насочуван од самите настани и студијата била прекината откако биле забележани доволно MACE настани за примарната безбедносна анализа. Пациентите го прекинувале третманот доколку доживеале MACE настан и влегле во период на пост-третман следење во текот на студијата. 70,7% од пациентите ја завршиле студијата по проценка на истражувачот. Просечното време на лекување во групите на Bretaris Genuair и плацебо било 1,1 и 1 година, соодветно. Просечното време на самата студија во групите на Bretaris Genuair и плацебо било приближно 1,4 и 1,3 години, соодветно.



Примарната безбедносна крајна точка била времето до првата појава на MACE, дефинирана како било кој од проценети следните настани: кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт (МИ) или нефатален исхемичен мозочен удар. Фреквенцијата на пациенти со најмалку еден MACE била 3,85% наспроти 4,23% пациенти во групите на аклидиниум и плацебо, соодветно. Bretaris Genuair не го зголемил ризикот од MACE кај пациенти со ХОБЗ во споредба со плацебо кога се додаделе на тековната позадинска терапија (однос на опасност (HR) 0,89; 95% CI: 0,64, 1,23). Горната граница на интервалот на доверба ја исклучува однапред дефинираната маргина на ризик од 1,8.

Стапката на умерени или тешки егзацербации на ХОБЗ по пациент годишно во текот на првата година од третманот била оценета како примарна крајна точка на ефикасност во студијата. Пациентите третирани со Bretaris Genuair покажале статистички значајно намалување од 22% во споредба со плацебо (стапка сооднос [RR] 0,78; 95% CI 0,68 до 0,89; $p < 0,001$). Дополнително, Bretaris Genuair покажал статистички значајно намалување од 35% во стапката на хоспитализација поради егзацербации на ХОБЗ додека пациентите биле на третман во текот на првата година во споредба со плацебо (RR 0,65; 95% CI 0,48 до 0,89; $p = 0,006$).

Групата на Bretaris Genuair покажала статистички значајно одложување на времето до првата умерена или тешка егзацербација додека пациентите биле на третман, во споредба со плацебо групата. Пациентите во групата на аклидиниум бромид имале 18% релативно намалување на ризикот од егзацербација (HR 0,82; 95% CI [0,73, 0,92], $p < 0,001$).

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 Борговата 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

Апсорпција

Акклидиниум бромидот рапидно се апсорбира преку 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 акклидиниум е многу мал, помал од 5%.

Стабилните максимални концентрации во плазмата постигнати по вдишување на сувиот прашок кај пациентите со ХОБЗ, 400 µg акклидиниум бромид, биле околу 224 pg/mL. Стабилните нивоа во плазмата може да се постигнат во рамката од 7 дена со две дневни дози.

Дистрибуција

Вкупното таложеење на акклидиниум бромидот во белите дробови, вдишан преку Genair инхалаторот, било во просек околу 30% од измерената доза.

Врзувањето на акклидиниум бромидот за плазмените протеини утврдено *in vitro* најверојатно одговара на врзувањето на метаболитите за плазмените протеини поради брзта хидролиза на акклидиниум 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 акклидиниумот е албуминот.

Биотрансформација

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

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

In vitro студиите покажале дека акклидиниум 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). *In vitro* студиите покажале дека акклидиниум бромидот или неговите метаболити не се супстрати или инхибитори на Р-гликопротеинот.

Елиминација

Полувремето на терминална елиминација и ефективното полувреме на елиминација на аклидиниум бромидот се околу 14 часа и 10 часа, соодветно, по инхалацијата на два пати дневно по 400 μ г доза кај пациентите со ХОБЗ.

По интравенска употреба на 400 μ г 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 μ г 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.

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 аклидиниум 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.

Раса

Забележано е дека по повторено инхалирање, системската изложеност на аклидиниум бромид е слична кај Јапонските и пациентите од белата раса.

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.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста 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 укажуваат на мала релевантност 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 µg, два пати на ден во однос на највисоката доза која не предизвикува несакани дејства имала сооднос од 7 до 73 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.

Рок на употреба по првата употреба: треба да се употреби во рок од 90 дена од отварањето на кесичката.

6.4. Начин на чување

Овој медицински производ не бара посебни услови за чување.

Инхалаторот Genair треба да се чува во кесичката до почетокот на периодот на употреба.

За условите на чување по првата употреба, видете во делот 6.3

6.5. Пакување



Инхалаторот е внатре во пакувањето. Тој се состои од неколку делови, изработени од поликарбонат, акрилонитрил-бутадиен-стирен, полиоксиметилен, полиестер-бутилен-терефталат, полипропилен, полиестерен 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 содржи прашок за инхалација, 60 дози.

Непосредното пакување е ПЕ/ПЕТ ламинирана кесичка каде што е сместен инхалаторот.

Надворешното пакување е склопива кутија во која е сместена лесичката со еден инхалатор (вкупно 60 дози) и Упатств за пациентот.

6.6. Посебни мерки за отстранување на производот

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

Упатство за употреба

Започнување

Прочитајте го упатството пред почетокот на употребата на лекот

Запознавајте го Вашиот Genuair инхалатор. Извадете го Genuair инхалаторот од кесичката и запознајте се со неговите компоненти

Контролен прозорец
Зелено – инхалаторот е
поготвен за употреба

**Дозен
индикатор**

**Зелено
копче**

**Заштитна
капа**

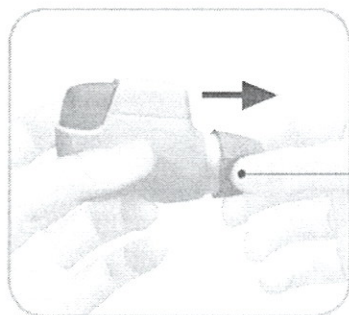
Контролен прозорец
Црвено – потврдува коректна инхалација

**Дел за
устата**

Слика А

Пред почетокот на употребата

- а) Пред првата употреба, скинете ја запечатената кесичка по засекот и извадете го инхалаторот. Фрлете ја кесичката.
- б) Не притискајте го зеленото копче додека не се подготвите да ја земете дозата.
- в) 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. (слика Б).



Притиснете овде
и повлечете

Слика Б

ЧЕКОР 1: Подгответе ја дозата

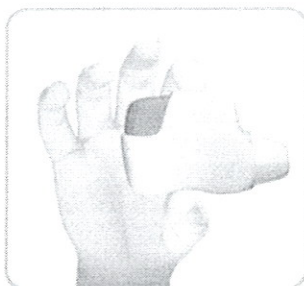
- 1.1 Погледнете внимателно дали нешто го блокира делот за устата.
- 1.2 Погледнете во контролниот прозорец (би требало да е црвено, Слика В).



Проверете го отворот за
устата

Слика В

- 1.3 Држете го
со отворот за
копче нагоре



инхалаторот хоризонтално,
устата кон вас и зеленото
(Слика Д)



Слика Г

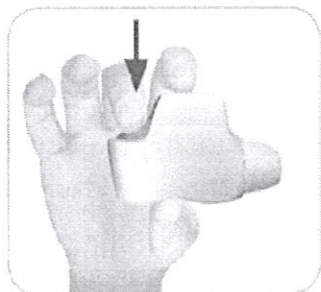
1.4 Притиснете го зеленото копче до крај за да се наполни вашата доза (Слика Д)

Кога ќе го притиснете копчето до крај, контролниот прозорец ќе ја промени бојата од црвено во зелено.

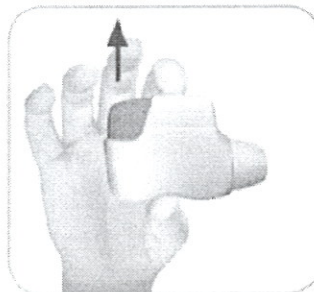
Внимавајте зеленото копче да биде нагоре. **Не го навалувајте.**

1.5 Ослободете го зеленото копче (Слика Ѓ)

Ослободете го зеленото копче за да може инхалаторот да работи правилно.



Слика Д



Слика Ѓ

Застанете и проверете:

1.6 Уверете се дека бојата на контролниот прозорец се сменила во **зелено** (видете ја слика Е).

Дозата од Вашиот лек е спремен за инхалирање.



Слика Е

Одете на ЧЕКОР 2: инхалирајте ја дозата

Што треба да направите доколку контролниот прозорец останува црвен и по притискањето на копчето (Слика Ж).



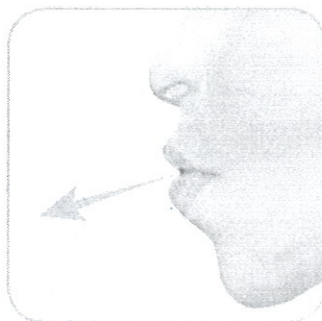
Слика Ж

Дозата не е подготвена. Вратете се на ЧЕКОР 1 Подгответе ја дозата и повторете ги чекорите од 1.1 до 1.6

ЧЕКОР 2: Инхалирање на лекот

Пред употребата целосно прочитајте ги чекорите од 2.1 до 2.7. Не навалувајте го инхалаторот.

2.1 Држете го инхалаторот подалеку од устата и **издишете целосно**. Никогаш не издишувајте во инхалаторот (Слика 3).

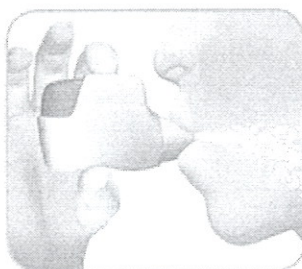


Слика3

2.2 Држете ја главата исправена, поставете го делот за устата меѓу усните и затворете ги усните цврсто околу делот за уста (Слика 4).



Не држете го зеленото копче притиснато додека инхалирате



Слика S

2.3 **Вдишете длабоко** низ устата. Продолжете да вдишувате колку што е можно подолго.

Ќе чуете 'клик' кој ќе Ви каже дека инхалирате правилно. Продолжете да вдишувате колку што е можно подолго откако ќе го чуете 'кликот'. Некои пациенти може нема да го чујат 'кликот'. Искористете го контролниот прозорец за да се уверите дали сте инхалирале правилно.

2.4 Оддалечете го инхалаторот од Вашите усни

2.5 Задржете го здивот онолку колку што можете.

2.6 Издишете полака, подалеку од инхалаторот

Некои пациенти може да почувствуваат нишка на сладок или малку горчлив вкус додека го вдишуваат лекот. Не инхалирајте додатна доза доколку по инхалирањето не сте почувствувале ништо.

Застанете и проверете:

2.7 Уверете се дека контролниот прозорец се обоил **црвено** (Слика И). Ова потврдува дека сте ја инхалирале правилно целата доза

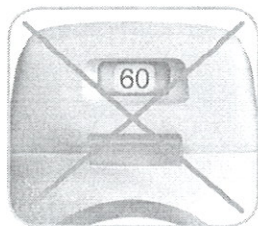
ЦРВЕНО



Слика И



Што треба да се направи ако бојата на контролниот прозорец по инхалацијата е сеуште зелена (Слика Ј)



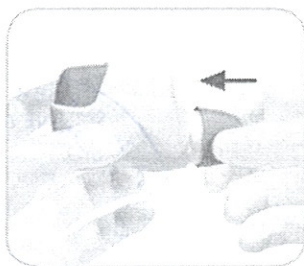
Слика Ј

Ова значи дека не сте го инхалирале лекот правилно. **Вратете се на ЧЕКОР 2 – Инхалирање на лекот и повторете ги чекорите 2.1 до 2.7.**

Доколку контролниот прозорец сеуште не покажува **црвено**, можеби сте заборавиле да го ослободите зеленото копче пред инхалирањето или не сте вдишале доволно силно. Уверете се дека сте го ослободиле зеленото копче и издишете комплетно. Потоа земете силен и длабок здив преку делот за устата.

Доколку и по повеќекратни обиди контролниот прозорец е сеуште зелен, контактирајте го Вашиот лекар.

Вратете го заштитното капаче на делот за устата со негово притиснување назад, (Слика К) за да спречите лпнтаминација на инхалаторот со прашина и други материи. Доколку го изгубите капачето, фрлете го инхалаторот.



Слика К

Дополнителни информации

Што треба да направите ако случајно подготвите доза?

Чувајте го инхалаторот со заштитното капаче на место додека не дојде време да го вдишете лекот, а потоа отстранете го капачето и стартувајте на чекор 1.6.



Како работи индикаторот на дозата?

- Индикаторот за дози го прикажува вкупниот број на дози што останале во инхалаторот (слика N).

- При прва употреба, секој инхалатор содржи најмалку 60 дози или најмалку 30 дози, во зависност од големината на пакувањето.
- Секој пат кога ќе вчитате доза со притискање на зеленото копче, индикаторот на дозата се движи со полека кон следниот број (50, 40, 30, 20, 10 или 0).

Кога треба да набавите нов инхалатор?

Треба да набавите нов инхалатор:

- Ако се чини дека вашиот инхалатор е оштетен или
- Кога во индикаторот за дози ќе се појави црвена лента, тоа значи дека се приближувате кон вашата последна доза (слика Л), или
- Ако инхалаторот е празен (слика Љ).

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



Слика Л

Како ќе знаете дека инхалаторот е празен?

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 Љ). И покрај тоа што зеленото копче е заклучено, последната доза сеуште може да се употреби.

После тоа инхалаторот веќе не ќе може да се употребува и треба да почнете да употребувате нов.



Слика Љ

Како треба да го чистите Вашиот инхалатор?

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

Доколку сепак сакате да го исчистите, направете го тоа со бришење на надворешната страна на делот за устата со суво или хартиено марамче.

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

Берлин - Хеми / А.Менарини Македонија дооел Скопје, Ул. Методија Шаторов Шарло бр.1/2-15 Скопје - Кисела Вода, Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-2743/2

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

15.09.2015./16.12.2020.

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

