**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bretaris Genuair 322 microgrammi polvere per inalazione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 375 µg di bromuro di aclidinio, equivalenti a 322 µg di aclidinio, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 µg di bromuro di aclidinio, equivalenti a 343 µg di aclidinio.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni dose erogata contiene circa 12 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Polvere bianca o quasi bianca contenuta in un inalatore di colore bianco con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bretaris Genuair è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata è un'inalazione di 322 microgrammi di aclidinio due volte al giorno.

Se una dose viene omessa, la dose successiva deve essere assunta il prima possibile. Tuttavia, se è quasi ora della dose successiva, la dose omessa va saltata.

*Anziani*
Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale*
Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione epatica*
Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Bretaris Genuair nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) per l'indicazione BPCO.

Modo di somministrazione
Per uso inalatorio.

I pazienti devono ricevere istruzioni su come somministrare correttamente il prodotto poichè l'inalatore Genuair potrebbe funzionare diversamente rispetto agli inalatori che i pazienti potrebbero aver usato in precedenza. È importante istruire i pazienti a leggere attentamente le Istruzioni per l'Uso nel Foglio Illustrativo, il quale è confezionato insieme ad ogni inalatore.
*Per le Istruzione per l'Uso, vedere paragrafo 6.6.*

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al bromuro di aclidinio o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Broncospasmo paradosso:
La somministrazione di Bretaris Genuair può provocare broncospasmo paradosso. In tale eventualità, interrompere il trattamento con Bretaris Genuair e valutare l'uso di altri trattamenti.

Deterioramento della malattia:
Il bromuro di aclidinio è un broncodilatatore di mantenimento e non deve essere utilizzato per alleviare episodi acuti di broncospasmo, ossia come terapia di salvataggio. In caso di cambiamenti nell'intensità della BPCO durante la terapia con bromuro di aclidinio tali che il paziente ritiene necessari farmaci di salvataggio supplementari, effettuare una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico del paziente.

Effetti cardiovascolari:
.
Bretaris Genuair deve essere usato con cautela in pazienti che hanno avuto un infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, angina instabile, aritmia di nuova diagnosi nei 3 mesi precedenti o ricovero nei 12 mesi precedenti a causa di insufficienza cardiaca di classe funzionale III e IV in base alla "New York Heart Association". L'esperienza di studi clinici in pazienti con comorbidità cardiovascolare è limitata (vedere paragrafo 5.1). Il meccanismo di azione anticolinergico potrebbe influire su queste condizioni.

Attività anticolinergica:
La bocca secca, osservata con terapie anticolinergiche, può essere associata nel lungo periodo a carie dentali.

A causa della sua attività anticolinergica, il bromuro di aclidinio va usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica o ostruzione del collo vescicale o con glaucoma ad angolo stretto (anche se il contatto diretto del prodotto con gli occhi è estremamente improbabile).

Eccipienti:
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La co-somministrazione del bromuro di aclidinio con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e non è raccomandata.



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione tra farmaci *in vivo*, il bromuro di aclidinio inalato è stato utilizzato in concomitanza ad altri medicinali per la BPCO, compresi broncodilatatori simpatomimetici, metilxantine e steroidi orali e per inalazione, senza evidenze cliniche di interazioni tra farmaci.

Studi *in vitro* hanno indicato che alla dose terapeutica non si prevede che il bromuro di aclidinio o i suoi metaboliti provochino interazioni con principi attivi, substrati della P-glicoproteina (P-gp) o principi attivi metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450) e dalle esterasi (vedere paragrafo 5.2).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono dati relativi all'uso del bromuro di aclidinio in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità fetale solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di aclidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Il bromuro di aclidinio deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici previsti superano i possibili rischi.

Allattamento
Non è noto se il bromuro di aclidinio/metaboliti siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di piccole quantità di bromuro di aclidinio/metaboliti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Il medico deve valutare se interrompere l'allattamento o interrompere/evitare la terapia con Bretaris Genuair tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Gli studi nel ratto hanno mostrato lievi riduzioni della fertilità solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di aclidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si ritiene improbabile che, somministrato alla dose raccomandata, il bromuro di aclidinio abbia effetti sulla fertilità nell'uomo.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il bromuro di aclidinio altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La comparsa di cefalea, capogiri o visione offuscata dopo la somministrazione di bromuro di aclidinio (vedere paragrafo 4.8) può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Bretaris Genuair sono state cefalea (6,6%) e nasofaringite (5,5%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
Le frequenze assegnate agli effetti indesiderati elencati di seguito sono basate sui tassi grezzi di incidenza delle reazioni avverse (ossia gli eventi attribuiti a Bretaris Genuair) osservate con Bretaris Genuair 322 µg (636 pazienti) nell'analisi aggregata di vari studi clinici randomizzati e controllati con placebo: uno di 6 mesi e due di 3 mesi.

Uno studio clinico controllato con placebo in 1791 pazienti affetti da BPCO da moderata a severa trattati con Bretaris Genuair per più di 36 mesi non ha evidenziato ulteriori reazioni avverse.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000); molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per sistemi e organi | Termine preferito | Frequenza |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Sinusite | Comune |
| | Nasofaringite | Comune |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | Rara |
| | Angioedema | Non nota |
| | Reazione anafilattica | Non nota |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Comune |
| | Capogiri | Non comune |
| Patologie dell'occhio | Visione offuscata | Non comune |
| Patologie cardiache | Tachicardia | Non comune |
| | Palpitazioni | Non comune |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse | Comune |
| | Disfonia | Non comune |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea | Comune |
| | Nausea | Comune |
| | Bocca secca | Non comune |
| | Stomatite | Non comune |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea | Non comune |
| | Prurito | Non comune |
| Patologie renali e urinarie | Ritenzione urinaria | Non comune |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

Dosi elevate di bromuro di aclidinio possono provocare segni e sintomi anticolinergici.
Tuttavia, singole dosi inalate di una quantità massima di 6.000 µg di bromuro di aclidinio sono state somministrate a soggetti sani senza reazioni avverse sistemiche di tipo anticolinergico. Inoltre, non si sono riscontrate reazioni avverse clinicamente rilevanti in seguito a una somministrazione due volte al giorno per sette giorni, di una quantità massima di 800 µg di bromuro di aclidinio a soggetti sani.

L'intossicazione acuta in seguito a ingestione accidentale del medicinale bromuro di aclidinio è poco probabile, data la sua bassa biodisponibilità orale e il meccanismo di erogazione attivato dal respiro nell'inalatore Genuair.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie, anticolinergici, codice ATC: R03BB05.

Meccanismo d'azione
Il bromuro di aclidinio è un antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico (noto anche come un anticolinergico), con un tempo di legame maggiore a livello dei recettori $M_3$ rispetto ai recettori $M_2$. I recettori $M_3$ mediano la contrazione del muscolo liscio delle vie respiratorie. Il bromuro di aclidinio inalato agisce localmente nei polmoni antagonizzando i recettori $M_3$ del muscolo liscio delle vie respiratorie inducendo broncodilatazione. Studi preclinici *in vitro* e *in vivo* indicano una rapida inibizione dose-dipendente e duratura della broncocostrizione indotta dall'acetilcolina da parte



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'aclidinio. Il bromuro di aclidinio viene degradato rapidamente nel plasma, il livello di effetti indesiderati anticolinergici sistemici è pertanto ridotto.

Effetti farmacodinamici
Studi di efficacia clinica hanno indicato che Bretaris Genuair determina miglioramenti funzionali clinicamente significativi della funzione polmonare (misurati mediante il volume espiratorio forzato in 1 secondo [$FEV_1$]) per 12 ore dopo la somministrazione mattino e sera, che sono evidenti entro 30 minuti dalla prima dose (aumenti di 124-133 mL rispetto al basale). La broncodilatazione massima è stata ottenuta entro 1-3 ore dalla somministrazione, con miglioramenti di picco medi del $FEV_1$ rispetto al basale di 227-268 mL allo stato stazionario.

*Elettrofisiologia cardiaca*
Non sono stati osservati effetti sull'intervallo QT (corretto usando il metodo di Fridericia o Bazett o corretto individualmente) quando il bromuro di aclidinio (200 µg o 800 µg) è stato somministrato una volta al giorno per 3 giorni a soggetti sani in uno studio dettagliato del QT.

Inoltre, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di Bretaris Genuair sul ritmo cardiaco con monitoraggio Holter di 24 ore dopo trattamento di 3 mesi di 336 pazienti (164 dei quali hanno ricevuto Bretaris Genuair 322 µg due volte al giorno).

Efficacia e sicurezza clinica
Il programma di sviluppo clinico di Fase III di Bretaris Genuair ha incluso 269 pazienti trattati con Bretaris Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 6 mesi randomizzato e controllato con placebo e 190 pazienti trattati con Bretaris Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 3 mesi randomizzato e controllato con placebo. L'efficacia è stata valutata mediante la misurazione della funzione polmonare e degli esiti sintomatici quali affanno, stato di salute specifico per la patologia, uso di farmaci di salvataggio e comparsa di esacerbazioni. Negli studi di sicurezza a lungo termine Bretaris Genuair è stato associato a efficacia broncodilatatoria se somministrato per un periodo di trattamento di 1 anno.

*Broncodilatazione*
Nello studio di 6 mesi i pazienti trattati con Bretaris Genuair 322 µg due volte al giorno hanno evidenziato un miglioramento clinicamente significativo della funzione polmonare (misurata dal $FEV_1$). Effetti broncodilatatori massimi sono stati evidenti dal giorno 1 e sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento di 6 mesi. Dopo il trattamento di 6 mesi, il miglioramento medio nel $FEV_1$ mattutino pre-dose rispetto al placebo è stato di 128 mL (IC 95%=85-170; p<0,0001). Simili risultati sono stati osservati nello studio con Bretaris Genuair della durata di 3 mesi.

*Stato di salute specifico per la patologia e benefici sintomatici*
Bretaris Genuair ha determinato miglioramenti clinicamente significativi della dispnea, valutata utilizzando l'indice di dispnea transitoria (Transition Dyspnoea Index, [TDI]), e lo stato di salute specifico per la patologia, valutato utilizzando il Questionario respiratorio St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, [SGRQ]). La tabella seguente illustra il sollievo dai sintomi ottenuto dopo 6 mesi di trattamento con Bretaris Genuair.

| **Variabile** | **Trattamento** | | **Miglioramento rispetto al placebo** | **Valore p** |
|---|---|---|---|---|
| | **Bretaris Genuair** | **Placebo** | | |
| **TDI** | | | | |
| Percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID[a] | 56,9 | 45,5 | Aumento della probabilità di 1,68 volte[c] | 0,004 |
| Variazione media rispetto al basale | 1,9 | 0,9 | 1,0 unità | <0,001 |
| **SGRQ** | | | | |
| Percentuale di pazienti che | 57,3 | 41,0 | Aumento della | <0,001 |



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| hanno ottenuto MCID[b] | | | probabilità di 1,87 volte[c] | |
| Variazione media rispetto al basale | -7,4 | -2,8 | - 4,6 unità | <0,0001 |

a Minima differenza clinicamente importante (Minimum Clinically Important Difference, MCID) corrispondente a una variazione del TDI di almeno 1 unità.
b MCID corrispondente a una variazione del SGRQ di almeno - 4 unità.
c Odds ratio, aumento della probabilità di ottenere la MCID rispetto al placebo.

I pazienti trattati con Bretaris Genuair hanno avuto bisogno di una quantità inferiore del farmaco di salvataggio rispetto ai pazienti trattati con placebo (una riduzione di 0,95 spruzzi al giorno a 6 mesi [p=0,005]). Bretaris Genuair ha inoltre migliorato i sintomi quotidiani della BPCO (dispnea, tosse e produzione di espettorato) e della notte e del mattino presto.

L'analisi di efficacia aggregata degli studi controllati con placebo di 6 e 3 mesi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del tasso di esacerbazioni da moderate a gravi (con necessità di trattamento con antibiotici o corticosteroidi o causa di ricovero) con aclidinio 322 µg due volte al giorno rispetto al placebo (tasso per paziente/anno: rispettivamente 0,31 vs. 0,44; p=0,0149).

Studi clinici di sicurezza ed efficacia a lungo termine superiori a 3 anni
L'effetto del bromuro di aclidinio sulla comparsa dei maggiori eventi avversi cardiovascolari (MEAC) è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli su 3630 pazienti adulti di età compresa tra i 40 e i 91 anni con BPCO da moderata a molto grave, trattati fino a 36 mesi. Il 58,7% era di sesso maschile e il 90,7% era di razza caucasica, con un $FEV_1$ postbroncodilatatore medio del 47,9% del valore previsto e un CAT medio (COPD assessment test, Test di valutazione della BPCO) di 20,7. Tutti i pazienti avevano una storia di malattie cardiovascolari o cerebrovascolari e/o significativi fattori di rischio cardiovascolare. Il 59,8 % dei pazienti aveva avuto almeno un'esacerbazione della BPCO negli ultimi 12 mesi dalla visita di screening.
Circa il 48% dei pazienti arruolati aveva una storia precedente di almeno 1 evento cardiovascolare precedentemente documentato; malattia cerebrovascolare (13, 1%), malattia coronarica (35,4%), malattia vascolare periferica o storia di claudicatio (13,6%).

Lo studio era del tipo guidato dagli eventi e si era concluso una volta osservati sufficienti eventi di MEAC per l'analisi di sicurezza primaria. I pazienti avrebbero sospeso il trattamento se avessero manifestato un evento di MEAC e sarebbero rientrati nel periodo di follow-up post trattamento durante lo studio. Il 70,7% dei pazienti ha completato lo studio secondo la valutazione dello sperimentatore. Il tempo mediano di trattamento nei gruppi con Bretaris Genuair e con placebo è stato rispettivamente di 1,1 e 1 anno. Il tempo mediano di studio nei gruppi con Bretaris Genuair e con placebo è stato rispettivamente di circa 1,4 e 1,3 anni.

L'endpoint primario di sicurezza era il tempo alla prima comparsa di MEAC, definito come uno dei seguenti eventi validati: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale (MI), o ictus ischemico non fatale. La percentuale dei pazienti con almeno un MEAC è stata del 3,85% contro il 4,23% nei gruppi di aclidinio e di placebo, rispettivamente. Bretaris Genuair non ha aumentato il rischio di MEAC nei pazienti con BPCO rispetto al placebo quando aggiunto all'attuale terapia di base (hazard ratio (HR) 0,89; IC al 95%: 0,64, 1,23). Il limite superiore dell'intervallo di confidenza ha escluso un margine di rischio predefinito di 1,8.

Il tasso di esacerbazioni di BPCO moderate o gravi per paziente all'anno durante il primo anno di trattamento è stato valutato come endpoint primario di efficacia nello studio. I pazienti trattati con Bretaris Genuair hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa del 22% rispetto al placebo (rate rate [RR] 0,78; IC 95% da 0,68 a 0,89; p <0,001). Inoltre, Bretaris Genuair ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del 35% nel tasso di ricoveri a causa di esacerbazioni di BPCO durante il trattamento nel corso del primo anno rispetto al placebo (RR 0,65; IC al 95% da 0,48 a 0,89; p = 0,006).



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Il gruppo con Bretaris Genuair ha mostrato un ritardo statisticamente significativo nel tempo alla prima esacerbazione moderata o grave durante il trattamento rispetto al gruppo con placebo. I pazienti nel gruppo con bromuro di aclidinio avevano una riduzione relativa del 18% del rischio di esacerbazione (HR 0,82; IC al 95% [0,73, 0,92], p <0,001).

*Tolleranza all'esercizio*
In uno studio clinico crossover, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 3 settimane, Bretaris Genuair è stato associato a un miglioramento statisticamente significativo nel tempo di resistenza all'esercizio rispetto al placebo di 58 secondi (IC 95%=9-108; p=0,021; valore pre-trattamento: 486 secondi). Bretaris Genuair ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'iperinflazione polmonare a riposo (capacità funzionale residua [CFR]=0,197 L [IC 95%=0,321, 0,072; p=0,002]; volume residuo [VR]=0,238 L [IC 95%=0,396, 0,079; p=0,004]) e inoltre ha migliorato la capacità inspiratoria (0,078 L; IC 95%=0,01, 0,145; p=0,025) e ha ridotto la dispnea durante l'esercizio (scala Borg) (0,63 unità Borg; IC 95%=1,11, 0,14; p=0,012).

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bretaris Genuair in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il bromuro di aclidinio è assorbito rapidamente dai polmoni, raggiungendo concentrazioni plasmatiche massime entro 5 minuti dall'inalazione in soggetti sani e normalmente entro i primi 15 minuti in pazienti con BPCO. La frazione della dose inalata che raggiunge la circolazione sistemica sotto forma di aclidinio immutato è molto bassa, inferiore al 5%.

Le concentrazioni plasmatiche di picco allo stato stazionario ottenute in seguito a inalazione di polvere secca di 400 µg di bromuro di aclidinio in pazienti con BPCO sono state di circa 224 pg/mL. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono stati ottenuti entro sette giorni di somministrazione due volte al giorno.

Distribuzione
La deposizione polmonare totale di bromuro di aclidinio grazie all'inalatore Genuair è pari in media a circa il 30% della dose predeterminata.

Il legame alle proteine plasmatiche del bromuro di aclidinio determinato *in vitro* corrisponde con tutta probabilità al legame alle proteine dei metaboliti, a causa della rapida idrolisi del bromuro di aclidinio nel plasma; il legame alle proteine plasmatiche è stato dell'87% per il metabolita acido carbossilico e del 15% per il metabolita alcol. La principale proteina plasmatica che lega il bromuro di aclidinio è l'albumina.

Biotrasformazione
Il bromuro di aclidinio è idrolizzato rapidamente ed estensivamente ai derivati farmacologicamente inattivi alcol e acido carbossilico. L'idrolisi avviene sia per via chimica (non enzimatica) che enzimatica da parte delle esterasi; la principale esterasi umana coinvolta nell'idrolisi è la butirilcolinesterasi. I livelli plasmatici del metabolita acido sono circa 100 volte superiori rispetto a quelli del metabolita alcol e del principio attivo immutato dopo l'inalazione.

La bassa biodisponibilità assoluta del bromuro di aclidinio inalato (<5%) è dovuta al fatto che il bromuro di aclidinio, sia esso depositato nel polmone o inghiottito, subisce ampia idrolisi sistemica e pre-sistemica.

La biotrasformazione tramite enzimi del CYP450 svolge un ruolo trascurabile nella clearance metabolica totale del bromuro di aclidinio.



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio alla dose terapeutica o i suoi metaboliti non inibiscono né inducono alcun enzima del citocromo P450 (CYP450) e non inibiscono le esterasi (carbossilesterasi, acetilcolinesterasi e butirilcolinesterasi). Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio o i metaboliti del bromuro di aclidinio non sono substrati o inibitori della glicoproteina P.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione terminale e l'emivita di eliminazione effettiva del bromuro di aclidinio sono di circa 14 ore e 10 ore rispettivamente, dopo l'inalazione di dosi di 400 µg due volte al giorno nei pazienti con BPCO.

In seguito a somministrazione endovenosa di 400 µg di bromuro di aclidinio radiomarcato a soggetti sani, circa l'1% della dose viene escreto immutato nell'urina. Fino al 65% della dose viene eliminato sotto forma di metaboliti nell'urina e fino al 33% sotto forma di metaboliti nelle feci.

In seguito a inalazione di 200 µg e 400 µg di bromuro di aclidinio da parte di soggetti sani o di pazienti con BPCO, l'escrezione urinaria di aclidinio immutato è stata molto bassa, pari a circa lo 0,1% della dose somministrata, indicando che la clearance renale svolge un ruolo trascurabile nella clearance totale dell'aclidinio dal plasma.

Linearità/Non linearità
Il bromuro di aclidinio ha evidenziato linearità cinetica e un comportamento farmacocinetico indipendente dal tempo nell'intervallo terapeutico.

Popolazioni speciali
*Pazienti anziani*
Le proprietà farmacocinetiche del bromuro di aclidinio nei pazienti con BPCO da moderata a grave appaiono simili nei pazienti di età 40-59 anni e nei pazienti di età ≥70 anni. Pertanto non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti anziani con BPCO.

*Pazienti con compromissione epatica*
Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica. Poiché il bromuro di aclidinio viene metabolizzato principalmente per degradazione chimica e enzimatica nel plasma, è altamente improbabile che la disfunzione epatica alteri l'esposizione sistemica. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con BPCO con compromissione epatica.

*Pazienti con compromissione renale*
Non sono state osservate differenze farmacocinetiche significative tra soggetti con funzione renale normale e soggetti con compromissione renale. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose e monitoraggio supplementare in pazienti con BPCO con compromissione renale.

Etnia
A seguito di inalazioni ripetute, è stata osservata un'esposizione sistemica di bromuro di aclidinio simile nei pazienti Giapponesi e Caucasici.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)
Poiché il bromuro di aclidinio agisce localmente nei polmoni ed è degradato rapidamente nel plasma, non vi sono relazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dirette.



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *sicurezza farmacologica*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti in relazione a parametri cardiovascolari (aumento della frequenza cardiaca nel cane), tossicità riproduttiva (effetti fetotossici) e fertilità (lievi diminuzioni nel tasso di concepimento, numero di corpi lutei e perdite pre- e post-impianto) soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo indicando una scarsa rilevanza clinica.

La bassa tossicità osservata negli studi di tossicità non-clinici è in parte dovuta al rapido metabolismo del bromuro di aclidinio nel plasma e alla mancanza di attività farmacologica significativa dei principali metaboliti. I margini di sicurezza per l'esposizione sistemica nell'uomo con una dose di 400 µg due volte al giorno rispetto ai livelli senza effetti avversi osservati in questi studi variavano tra 7 e 73 volte.

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato.

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare entro 90 giorni dall'apertura del sacchetto.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere l'inalatore all'interno del sacchetto fino all'inizio del periodo di somministrazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è un dispositivo multicomponente realizzato in policarbonato, acrilonitrile-butadiene-stirene, poliossimetilene, poliestere-butilene-tereftalato, polipropilene, polistirene e acciaio inossidabile. È di colore bianco, con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde. Il boccaglio è coperto da un cappuccio protettivo rimovibile di colore verde. L'inalatore viene fornito all'interno di un sacchetto di plastica laminato, inserito in una scatola di cartone.

Scatola contenente 1 inalatore da 30 dosi.
Scatola contenente 1 inalatore da 60 dosi.
Scatola contenente 3 inalatori, ciascuno da 60 dosi.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

**Istruzioni per l'Uso**
**Fasi preliminari**

**Legga queste istruzioni per l'Uso prima di iniziare ad usare questo medicinale.**

Familiarizzare con i componenti di Genuair inalatore.

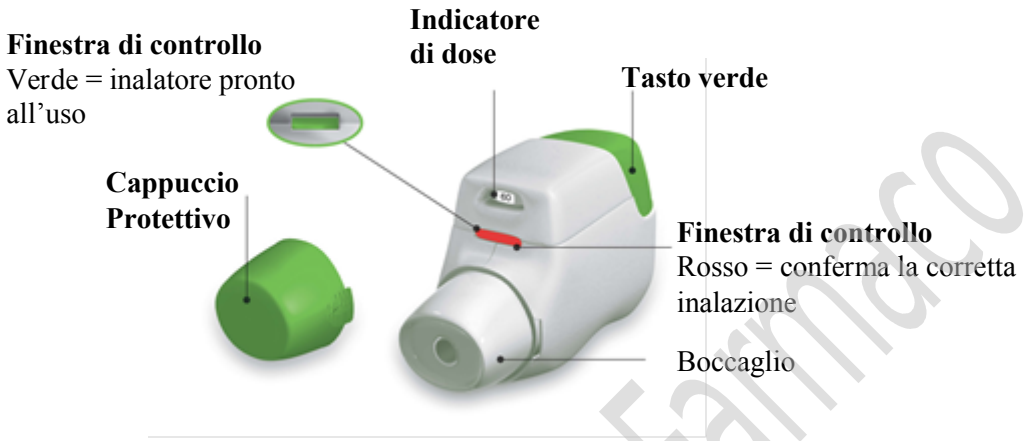


**Figura A**

**Prima dell'uso:**

a) Prima del primo utilizzo, aprire il sacchetto sigillato ed estrarre l'inalatore Genuair dal sacchetto.
b) Non premere il tasto verde fino a quando non è pronto ad assumere una dose.
c) Togliere il cappuccio premendo leggermente le frecce presenti su entrambi i lati (Figura B).

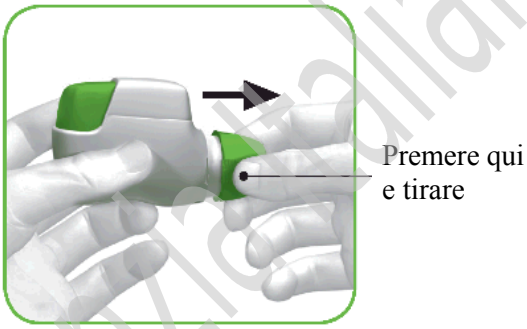


**Figura B**

**PASSAGGIO 1: Preparare la dose**

1.1 Guardare nell'apertura del boccaglio e assicurarsi che niente lo stia bloccando (Figura C).

1.2 Guardare la finestra di controllo (deve essere rossa, Figura C).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

**Figura C**

1.3 Tenere l'inalatore orizzontale con il boccaglio verso di sé e il tasto verde dritto verso l'alto (Figura D).

**Figura D**

1.4 Premere fino in fondo il tasto verde per caricare la dose (Figura E).

Quando si preme il tasto verde fino in fondo la finestra di controllo cambia diventando da rossa a verde.

Assicurarsi che il tasto verde sia dritto verso l'alto. **Non inclinare.**

1.5. Rilasciare il tasto verde (Figura F).

Assicurarsi di aver rilasciato il tasto in modo che l'inalatore funzioni correttamente.

**Figura E**

**Figura F**

**Fermarsi e Controllare:**

1.6 Assicurarsi che la finestra di controllo sia ora diventata verde (Figura G).

Il suo medicinale è pronto per essere inalato.

Passare al 'PASSAGGIO 2: Inalare il medicinale'.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

**Figura G**

**Cosa fare se la finestra di controllo è ancora rossa dopo aver premuto il tasto (Figura H).**

**Figura H**

La dose non è preparata. **Torni indietro al 'PASSAGGIO 1 Preparare la dose' e ripeta i passaggi da 1.1. a 1.6.**

**PASSAGGIO 2: Inalare il medicinale**

Legga per intero i passaggi da 2.1 a 2.7 prima dell'uso. Non inclinare.

2.1 Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed **espiri completamente**. Non espirare mai nell'inalatore (Figura I).

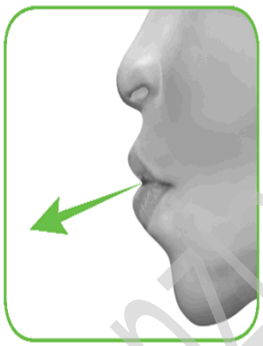

**Figura I**

2.2 Tenere la testa dritta, metta il boccaglio tra le labbra, e chiuda le labbra saldamente intorno ad esso (Figura J).

**Non tenga il tasto verde premuto mentre inala.**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

**Figura J**

2.3 Faccia **un respiro forte e profondo** con la bocca. Tenga il respiro il più a lungo possibile.

Si sentirà un ‘clic’ che Le segnala che sta inalando correttamente. Tenga il respiro il più a lungo possibile dopo aver sentito il ‘clic’. Alcuni pazienti possono non sentire il ‘clic’. Usi la finestra di controllo per assicurarsi che ha inalato correttamente.

2.4 Allontani l’inalatore dalla bocca.

2.5 Tenga il respiro il più a lungo possibile.

2.6 Espiri lentamente lontano dall’inalatore.

Alcuni pazienti potrebbero avvertire una sensazione di granulosità in bocca, o un lieve sapore dolciastro o amarognolo. Non assuma una dose supplementare anche se non avverte alcun sapore o non percepisce nulla dopo l’inalazione.

**Fermarsi e Controllare:**

2.7 Assicurarsi che la finestra di controllo sia ora diventata rossa (Figura K). Questo significa che ha inalato il medicinale correttamente.

**Figure K**

**Cosa fare se la finestra di controllo è ancora verde dopo l’inalazione (Figura L).**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

**Figura L**

Questo significa che non ha inalato il medicinale correttamente. **Torni indietro al 'PASSAGGIO 2 Inalare il medicinale' e ripeta i passaggi da 2.1 a 2.7.**

Se la finestra di controllo non è ancora diventata rossa, potrebbe aver dimenticato di rilasciare il tasto verde prima di inalare, o potrebbe non aver inalato abbastanza. Se ciò si verifica, provi di nuovo. Si assicuri di aver rilasciato il tasto verde, e di aver espirato completamente. Poi, faccia un respiro forte e profondo con la bocca attraverso il boccaglio.
**Contatti il Suo medico se la finestra di controllo è ancora verde dopo tentativi ripetuti.**

Prema il cappuccio protettivo indietro verso il boccaglio dopo ogni uso (Figura M), per prevenire la contaminazione dell'inalatore con polveri o altri materiali. Deve smaltire il Suo inalatore se ha perso il cappuccio.

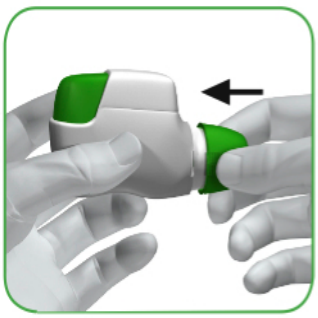

**Figura M**

**Informazioni aggiuntive**

Cosa deve fare se accidentalmente ha preparato una dose?

Conservi il Suo inalatore con il cappuccio protettivo posizionato su di esso fino a quando non deve inalare il medicinale, poi rimuova il cappuccio ed inizi dal passaggio 1.6.

Come funziona l'indicatore di dose?

- L'indicatore di dose mostra il numero totale di dosi rimaste nell'inalatore (Figura N).
- Al primo uso, ogni inalatore contiene almeno 60 dosi, o almeno 30 dosi a seconda della confezione.
- Ogni volta che si carica una dose premendo il tasto verde, l'indicatore di dose si sposta di piccoli intervalli fino al numero successivo (50, 40, 30, 20, 10, o 0).

Quando deve richiedere un nuovo inalatore?

Deve richiedere un nuovo inalatore:

- Se il suo inalatore appare danneggiato o se ha perso il cappuccio, o



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- Quando una **banda rossa** appare nell'indicatore di dose, questo significa che è quasi vuoto (Figura N), o
- Se il Suo inalatore è vuoto (Figura O).

**L'indicatore di dose si sposta lentamente da 60 a 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**

**Figura N**

Come si sa che l'inalatore è vuoto?

Quando il tasto verde non ritorna completamente verso l'alto e rimane bloccato in posizione intermedia, si è raggiunta l'ultima dose (Figura O). Sebbene il tasto verde è bloccato, l'ultima dose può essere comunque inalata. Dopo questa dose l'inalatore non può essere utilizzato di nuovo e bisogna iniziare ad usare un nuovo inalatore.

**Figura O**

Come pulire l'inalatore?

Non usare MAI l'acqua per pulire l'inalatore, poichè questo può danneggiare dal medicinale.

Se desidera pulire il Suo inalatore, strofini la parte esterna del boccaglio con un tessuto asciutto o un tovagliolo.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Svezia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/781/001
EU/1/12/781/002
EU/1/12/781/003

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012
Data del rinnovo più recente: 20 Aprile 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

**ALLEGATO II**

**A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sistema di farmacovigilanza
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan,* RMP)
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:
- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| **Descrizione** | **Tempistica** |
|---|---|
| Presentazione dei risultati dello studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) concordato per il bromuro di aclidinio per valutare la mortalità complessiva e gli endpoint di sicurezza cardiovascolare proposti (con un endpoint aggiuntivo di aritmia cardiaca) tra i pazienti con BPCO che utilizzano aclidinio, secondo un protocollo concordato dal PRAC. | 2023 |

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*