

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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

Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 396 microgrammi di bromuro di aclidinio (equivalenti a 340 microgrammi di aclidinio) e 11,8 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 microgrammi di bromuro di aclidinio (equivalenti a 343 microgrammi di aclidinio) e a una dose predeterminata di 12 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni dose erogata contiene 11 mg circa 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 arancione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brimica Genuair è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per il sollievo dei sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è pari a un'inalazione due volte al giorno.

Se una dose viene omessa, deve essere assunta il prima possibile e la dose successiva deve essere assunta alla solita ora. Non bisogna assumere una dose doppia per compensare una dose saltata.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Brimica 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 poiché 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.

Prima del primo utilizzo, il sacchetto sigillato deve essere aperto, e l'inalatore rimosso. Il sacchetto e l'essiccante devono essere buttati via.

Per le Istruzione per l'Uso, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma

Brimica Genuair non deve essere usato nell'asma; non sono stati condotti studi clinici su Brimica Genuair nell'asma.

Broncospasmo paradossso

Negli studi clinici, non è stato osservato broncospasmo paradossso con Brimica Genuair alla sua dose raccomandata. Tuttavia, con altre terapie inalatorie è stato osservato broncospasmo paradossso. In tale eventualità, interrompere il trattamento con il medicinale e valutare l'uso di altri trattamenti.

Non indicato per gli episodi acuti

Brimica Genuair non è indicato per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo.

Effetti cardiovascolari

Sono stati esclusi dagli studi clinici i pazienti con un infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, angina instabile, aritmia di nuova diagnosi nei 3 mesi precedenti, QTc (metodo di Bazett) al di sopra di 470 msec, o ricovero nei 12 mesi precedenti a causa di insufficienza cardiaca di classe funzionale III e IV in base alla "New York Heart Association", perciò Brimica Genuair deve essere usato con cautela in tali pazienti.

Gli agonisti β_2 -adrenergici potrebbero produrre in alcuni pazienti aumenti della frequenza del polso e della pressione sanguigna, alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) come l'appiattimento dell'onda T, depressione del tratto ST e prolungamento dell'intervallo QTc. Nel caso in cui si manifestino tali effetti, potrebbe essere necessario interrompere il trattamento. Gli agonisti β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione devono essere usati con cautela in pazienti con anamnesi o accertato prolungamento dell'intervallo QTc o che vengono trattati con medicinali che incidono sull'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).

Effetti sistemici

Brimica Genuair deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, disturbi convulsivi, tireotossicosi e feocromocitoma.

Ad alte dosi di agonisti β_2 -adrenergici possono essere osservati effetti metabolici di iperglicemia e ipokaliemia. In studi clinici di Fase III, la frequenza di aumenti rilevanti della glicemia con Brimica Genuair è risultata essere bassa (0,1%) e simile al placebo. L'ipokaliemia è solitamente transitoria e non richiede reintegrazione. Nei pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia può essere aggravata da ipossia e dal trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.5). L'ipokaliemia aumenta la suscettibilità alle aritmie cardiache.

A causa della sua attività anticolinergica, Brimica Genuair deve essere usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica, con ritenzione urinaria o con glaucoma ad angolo stretto (anche se il contatto diretto del prodotto con gli occhi è estremamente improbabile). La secchezza della bocca, osservata con terapie anticolinergiche, può associarsi nel lungo periodo a carie dentali.

Contenuto di 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 d'interazione

Medicinali per la BPCO

La co-somministrazione di Brimica Genuair con altri medicinali contenenti anticolinergici e/o agonisti β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione non è stata studiata e non è raccomandata.

Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione tra farmaci *in vivo* con Brimica Genuair, questo è stato utilizzato in concomitanza con altri medicinali per la BPCO, compresi broncodilatatori β_2 -adrenergici a breve durata d'azione, metilxantine e steroidi orali e per inalazione, senza evidenze cliniche di interazioni tra farmaci.

Trattamento dell'ipokaliemia

Il trattamento concomitante con derivati di metilxantine, steroidi, o diuretici non risparmiatori di potassio potrebbe potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti β_2 -adrenergici, si raccomanda quindi cautela nell'uso concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti β -adrenergici

I bloccanti β -adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti β_2 -adrenergici. Se sono necessari bloccanti β -adrenergici (incluse le gocce oculari), sono preferibili bloccanti beta- β -adrenergici cardioselettivi, sebbene devono essere somministrati con cautela.

Altre interazioni farmacodinamiche

Brimica Genuair deve essere somministrato con cautela a pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, come gli inibitori della monoamino-ossidasi, gli antidepressivi triciclici, gli antistaminici o i macrolidi, poiché l'azione del formoterolo, un componente di Brimica Genuair, sul sistema cardiovascolare potrebbe essere potenziata da questi medicinali. I medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc sono associati a un aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Interazioni metaboliche

Studi *in vitro* hanno mostrato che alla dose terapeutica non è attesa una interazione tra l'acilidinio o i suoi metaboliti e i farmaci substrati della P glicoproteina (P gp) o i farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450) e dalle esterasi. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni terapeuticamente rilevanti (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Brimica Genuair in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità fetale solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione massima all'acildinio nell'uomo ed effetti avversi negli studi di riproduzione con il formoterolo a livelli molto alti di esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Brimica Genuair deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici previsti superano i possibili rischi.

Allattamento

Non è noto se l'acildinio (e/o i suoi metaboliti) o il formoterolo siano escreti nel latte materno. Dato che studi nel ratto hanno mostrato l'escrezione di piccole quantità di acildinio (e/o dei suoi metaboliti) e formoterolo nel latte materno, l'uso di Brimica Genuair da parte di donne in allattamento deve essere considerato solo se il beneficio previsto per la madre supera qualsiasi possibile rischio per il neonato.

Fertilità

Gli studi nel ratto hanno mostrato lievi riduzioni della fertilità solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione massima all'acildinio e al formoterolo nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, si ritiene improbabile che, somministrato alla dose raccomandata, Brimica Genuair abbia effetti sulla fertilità nell'uomo.

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

Brimica Genuair non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La comparsa di visione offuscata o capogiri può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La presentazione del profilo di sicurezza si basa sull'esperienza con Brimica Genuair e i singoli componenti.

Riepilogo del profilo di sicurezza

L'esperienza circa la sicurezza di Brimica Genuair ha incluso l'esposizione alla dose terapeutica raccomandata negli studi clinici fino a 12 mesi, e nell'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse associate a Brimica Genuair sono risultate essere simili a quelle dei singoli componenti. Dal momento che Brimica Genuair contiene acildinio e formoterolo, con Brimica Genuair è possibile aspettarsi il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei componenti.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Brimica Genuair sono state nasofaringite (7,9%) e cefalea (6,8%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Il programma di sviluppo clinico di Brimica Genuair è stato condotto su pazienti con BPCO da moderata a grave. Un totale di 1222 pazienti è stato trattato con Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi. Le frequenze assegnate alle reazioni avverse sono basate sui tassi grezzi di incidenza osservati con Brimica Genuair 340 microgrammi/12 microgrammi nell'analisi aggregata di studi clinici randomizzati di Fase III, controllati con placebo, della durata di almeno sei mesi, o nell'esperienza con singoli componenti.

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

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite Infezione del tratto urinario Sinusite Ascesso dentale	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Raro
	Angioedema Reazione anafilattica	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	Non comune
	Iperglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia	Comune
	Agitazione	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri Tremore	Comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia Prolungamento dell'intervallo QTc sull'elettrocardiogramma Palpitazioni Angina pectoris	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Disfonia Irritazione alla gola	Non comune
	Broncospasmo, incluso broncospasmo paradossoso	Raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Bocca secca	Comune
	Stomatite	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia Spasmi muscolari	Comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria	Non comune
Esami diagnostici	Aumento dei livelli di creatina fosfochinasi nel sangue	Comune
	Aumento della pressione sanguigna	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

Vi è un'evidenza limitata sulla gestione del sovradosaggio con Brimica Genuair. Dosi elevate di Brimica Genuair possono provocare l'aumento di segni e sintomi anticolinergici e/o β_2 -adrenergici; i più frequenti tra questi includono visione offuscata, bocca secca, nausea, spasmo muscolare, tremore, cefalea, palpitazioni e ipertensione.

Brimica Genuair deve essere sospeso in caso di sovradosaggio. È indicato un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in combinazione con anticolinergici, codice ATC: R03AL05

Meccanismo d'azione

Brimica Genuair contiene due broncodilatatori: l'acilidinio è un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (noto anche come un anticolinergico) e il formoterolo è un agonista β_2 -adrenergico a lunga durata d'azione. La combinazione di queste sostanze con meccanismi d'azione diversi produce un'efficacia cumulativa rispetto a quella ottenuta con ognuno dei singoli componenti. Come conseguenza della densità differenziale dei recettori muscarinici e dei β_2 -adrenocettori nelle vie aeree centrali e periferiche dei polmoni, gli antagonisti muscarinici dovrebbero essere più efficaci nel rilassamento delle vie aeree centrali e gli agonisti β_2 -adrenergici dovrebbero essere più efficaci nel rilassamento delle vie aeree periferiche; il rilassamento delle vie aeree sia centrali che periferiche con il trattamento combinato potrebbe contribuire ai suoi effetti benefici sulla funzione polmonare. Maggiori informazioni su queste due sostanze sono fornite di seguito.

L'acilidinio è un antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico, con un tempo di durata del 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 acilidinio inalato agisce localmente nei polmoni antagonizzando i recettori M_3 del muscolo liscio delle vie respiratorie inducendo broncodilatazione. L'acilidinio ha inoltre dimostrato di offrire benefici ai pazienti con BPCO in termini di riduzione dei sintomi, miglioramento dello stato di salute relativo specificamente alla patologia, riduzione dei tassi di esacerbazione e miglioramenti nella tolleranza all'esercizio. Il bromuro di acilidinio viene degradato rapidamente nel plasma, il livello di effetti indesiderati anticolinergici sistemici è pertanto ridotto.

Il formoterolo è un potente agonista selettivo del β_2 -adrenocettore. La broncodilatazione è indotta dall'azione diretta sul rilassamento del muscolo liscio delle vie respiratorie che è conseguenza dell'aumento dell'AMP ciclico attraverso l'attivazione della adenilatociclastasi. Oltre a migliorare la funzione polmonare, il formoterolo ha dimostrato di migliorare i sintomi e la qualità della vita dei pazienti con BPCO.

Effetti farmacodinamici

Studi di efficacia clinica hanno indicato che Brimica Genuair determina miglioramenti clinicamente significativi della funzione polmonare (misurati mediante il volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV₁]) per 12 ore dopo la somministrazione.

Brimica Genuair ha dimostrato una rapida insorgenza d'azione entro 5 minuti dalla prima inalazione rispetto al placebo ($p < 0,0001$). L'insorgenza d'azione di Brimica Genuair era paragonabile all'effetto di formoterolo 12 microgrammi β_2 -agonista ad azione rapida. Effetti broncodilatatori massimi (FEV₁ di picco) rispetto al basale sono stati evidenti dal giorno 1 (304 ml) e sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento di 6 mesi (326 ml).

Elettrofisiologia cardiaca

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti di Brimica Genuair sui parametri ECG (incluso l'intervallo QT) rispetto ad aclidinio, formoterolo e placebo negli studi di Fase III della durata da 6 a 12 mesi condotti su circa 4.000 pazienti con BPCO. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di Brimica Genuair sul ritmo cardiaco con monitoraggio Holter di 24 ore in un sottogruppo di 551 pazienti, dei quali 114 ricevevano Brimica Genuair due volte al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma di sviluppo clinico di Fase III ha incluso circa 4.000 pazienti con diagnosi clinica di BPCO e ha compreso due studi randomizzati, con controllo attivo o con placebo, della durata di 6 mesi (ACLIFORM-COPD e AUGMENT), un'estensione di 6 mesi dello studio AUGMENT e un ulteriore studio randomizzato controllato della durata di 12 mesi. Nel corso di questi studi, ai pazienti è stato permesso di proseguire i loro trattamenti stabili con corticosteroidi per inalazione, con basse dosi di corticosteroidi orali, con ossigenoterapia (se meno di 15h/giorno) o metilxantine e di usare il salbutamolo come farmaco di salvataggio.

L'efficacia è stata valutata mediante la misurazione della funzione polmonare, degli esiti sintomatici, dello stato di salute relativo specificamente alla patologia, la valutazione dell'uso di farmaci di soccorso e della comparsa di esacerbazioni. Negli studi di sicurezza a lungo termine Brimica Genuair è stato associato a un'efficacia sostenuta se somministrato per un periodo di trattamento di 1 anno senza alcuna evidenza di tachifilassi.

Effetti sulla funzione polmonare

Brimica Genuair 340/12 microgrammi due volte al giorno ha costantemente fornito miglioramenti clinici significativi della funzione polmonare (misurata tramite il FEV₁, la capacità vitale forzata e la capacità inspiratoria) rispetto al placebo. Negli studi di Fase III, sono stati osservati effetti broncodilatatori clinicamente significativi entro 5 minuti dalla prima dose e che si sono mantenuti nel corso dell'intervallo tra le dosi. Negli studi di Fase III della durata di 6 mesi e 1 anno è stato osservato un effetto sostenuto nel tempo.

Il FEV₁ ad 1 ora post-dose e il FEV₁pre-dose (rispetto ad aclidinio 400 microgrammi e formoterolo 12 microgrammi, rispettivamente) sono stati definiti come endpoint co-primari in entrambi gli studi pilota di Fase III della durata di 6 mesi per determinare, rispettivamente, il contributo all'effetto broncodilatatorio di formoterolo e aclidinio in Brimica Genuair.

Nello studio ACLIFORM-COPD, Brimica Genuair ha determinato miglioramenti nel FEV₁ a 1 ora post-dose rispetto a placebo e aclidinio rispettivamente di 299 ml e 125 ml (entrambi con $p < 0,0001$) e miglioramenti nel FEV₁ pre-dose rispetto a placebo e formoterolo rispettivamente di 143 ml e 85 ml (entrambi con $p < 0,0001$). Nello studio AUGMENT, Brimica Genuair ha determinato miglioramenti nel FEV₁ a 1 ora post-dose rispetto a placebo e aclidinio rispettivamente di 284 ml e 108 ml (entrambi con $p < 0,0001$) e miglioramenti nel FEV₁ pre-dose rispetto a placebo e formoterolo rispettivamente di 130 ml ($p < 0,0001$) e 45 ml ($p = 0,01$).

Sollievo dei sintomi e benefici sullo stato di salute relativo specificamente alla patologia

Dispnea e altri esiti clinici sintomatici:

Brimica Genuair ha determinato miglioramenti clinicamente significativi della dispnea (valutata utilizzando l'indice di dispnea transitoria (Transition Dyspnoea Index, [TDI])), con un miglioramento nel punteggio focale TDI a 6 mesi rispetto al placebo di 1,29 unità nello studio ACLIFORM-COPD ($p < 0,0001$) e di 1,44 unità nello studio AUGMENT ($p < 0,0001$). Le percentuali di pazienti con miglioramenti clinicamente significativi nel punteggio focale TDI (definiti come un aumento di almeno 1 unità) erano superiori con Brimica Genuair rispetto al placebo negli studi ACLIFORM-COPD (64,8% rispetto al 45,5%; $p < 0,001$) e AUGMENT (58,1% rispetto al 36,6%; $p < 0,0001$).

L'analisi aggregata dei due studi ha mostrato che Brimica Genuair è associato a maggiori miglioramenti statisticamente significativi nel punteggio focale TDI rispetto ad acilidinio (0,4 unità, $p = 0,016$) o a formoterolo (0,5 unità, $p = 0,009$). Inoltre, una maggiore percentuale di pazienti che riceveva Brimica Genuair ha risposto con un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio focale TDI rispetto sia ad acilidinio che a formoterolo (rispettivamente, 61,9% verso 55,7% e 57,0%; $p = 0,056$ e $p = 0,100$, rispettivamente).

Brimica Genuair ha migliorato i sintomi quotidiani della BPCO quali 'dispnea', 'disturbi toracici', 'tosse ed espettorato' (valutati utilizzando il punteggio totale E-RS) così come complessivamente anche i sintomi notturni, i sintomi del mattino presto e i sintomi che limitano le attività di inizio mattinata rispetto a placebo, acilidinio e formoterolo, ma il miglioramento non è stato significativo dal punto di vista statistico. Acilidinio/formoterolo non ha ridotto significativamente dal punto di vista statistico la media di risvegli notturni dovuti a BPCO rispetto a placebo o formoterolo.

Qualità della vita correlata allo stato di salute:

Brimica Genuair ha determinato un miglioramento clinicamente significativo nello stato di salute relativo specificamente alla malattia (valutata usando il questionario SGRQ [St. George's Respiratory Questionnaire]) nello studio AUGMENT, con un miglioramento nel punteggio totale di SGRQ rispetto al placebo di -4,35 unità ($p < 0,0001$). La percentuale di pazienti nello studio AUGMENT che ha ottenuto un miglioramento clinicamente significativo dal basale nel punteggio totale SGRQ (definito come una riduzione di almeno 4 unità) è stata superiore con Brimica Genuair rispetto al placebo (rispettivamente, 58,2% verso 38,7%; $p < 0,001$). Nello studio ACLIFORM-COPD, è stata osservata solo una piccola riduzione nel punteggio totale SGRQ rispetto al placebo a causa di una risposta maggiore al placebo non attesa ($p = 0,598$) e le percentuali di pazienti che hanno ottenuto miglioramenti clinicamente significativi dal basale sono state 55,3% con Brimica Genuair e 53,2% con placebo ($p = 0,669$).

Nell'analisi aggregata di questi due studi, Brimica Genuair ha determinato maggiori miglioramenti nel punteggio totale SGRQ rispetto a formoterolo (-1,7 unità; $p = 0,018$) o ad acilidinio (-0,79 unità, $p = 0,273$). Inoltre, una maggiore percentuale di pazienti che riceveva Brimica Genuair ha risposto con un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio totale SGRQ rispetto ad acilidinio e formoterolo (rispettivamente, 56,6% verso 53,9% e 52,2%; $p = 0,603$ e $p = 0,270$, rispettivamente).

Riduzioni delle esacerbazioni della BPCO

L'analisi di efficacia aggregata dei due studi di Fase III di 6 mesi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 29% nel tasso di esacerbazioni moderate o gravi (che richiedono un trattamento con antibiotici o corticosteroidi o sono causa di ricovero) con Brimica Genuair rispetto al placebo (tassi per paziente/anno: rispettivamente 0,29 verso 0,42; $p = 0,036$).

Inoltre, Brimica Genuair ha ritardato in modo statisticamente significativo il tempo alla prima esacerbazione moderata o grave rispetto al placebo (hazard ratio=0,70; $p = 0,027$).

Uso dei farmaci di salvataggio

Brimica Genuair ha ridotto l'uso dei farmaci di salvataggio durante i 6 mesi rispetto a placebo (di 0,9 spruzzi al giorno [$p < 0,0001$]), aclidinio (di 0,4 spruzzi/giorno [$p < 0,001$]) e formoterolo (di 0,2 spruzzi/giorno [$p = 0,062$]).

Volimi polmonari, resistenza fisica e attività fisica

L'effetto di Brimica Genuair sui volumi polmonari, sulla resistenza fisica e sull'attività fisica è stato studiato in uno studio clinico randomizzato a gruppi paralleli di 8 settimane, controllato verso placebo in pazienti con BPCO con iperinflazione (capacità residua funzionale [CFR] > 120%).

Dopo 4 settimane di trattamento Brimica Genuair ha implicato un miglioramento rispetto al placebo nella variazione rispetto al basale nella pre-dose del mattino (a valle) della CFR, l'endpoint primario, ma la differenza non è stata statisticamente significativa (-0,125 L; 95% CI = (-0,259; 0,010); $p = 0,069^*$).

Brimica Genuair ha mostrato miglioramenti rispetto al placebo nei volumi polmonari 2-3 ore dopo la dose (CFR = -0,366 L [95% CI = -0,515, -0,216; $p < 0,0001$]; volume residuo [VR] = -0,465 L [95% CI = -0,648, -0,281; $p < 0,0001$] e capacità di ispirazione [CI] = 0,293 L [95% CI = 0,208, 0,378; $p < 0,0001$]).

Brimica Genuair ha anche mostrato miglioramenti nel tempo di resistenza fisica rispetto al placebo dopo 8 settimane di trattamento (55 secondi [95% CI = 5,6; 104,8; $p = 0,0292$], valore basale: 456 secondi).

Dopo 4 settimane di trattamento, Brimica Genuair ha migliorato il numero di passi al giorno rispetto al placebo (731 passi al giorno; 95% CI = 279; 1181; $p = 0,0016$) e ha ridotto la percentuale di pazienti inattivi (<6000 passi al giorno) [40,8% rispetto al 54,5%; $p < 0,0001$]. Miglioramenti nel punteggio totale del PROactive sono stati osservati nei pazienti trattati con Brimica Genuair rispetto al placebo ($p = 0,0002$).

Un programma di intervento comportamentale è stato aggiunto a entrambi i gruppi di trattamento per ulteriori 4 settimane. Il numero di passi al giorno nel gruppo di trattamento con Brimica Genuair è stato mantenuto con conseguente effetto del trattamento rispetto al placebo di 510 passi al giorno ($p = 0,1588$) e una riduzione rispetto al placebo nella percentuale di pazienti inattivi (<6000 passi al giorno) (41,5% rispetto a 50,4%; $p = 0,1134$).

*Poiché l'endpoint primario non ha raggiunto significatività statistica, tutti i *p-values* per gli endpoint secondari sono testati ad un livello di significatività nominale di 0,05 e non si può trarre alcuna inferenza statistica formale.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando aclidinio e formoterolo sono stati somministrati in combinazione per via inalatoria, la farmacocinetica di ciascun componente non ha mostrato alcuna differenza significativa rispetto a quelle osservate quando i medicinali sono stati somministrati separatamente.

Assorbimento

Dopo l'inalazione di una singola dose di Brimica Genuair 340/12 microgrammi, acildinio e formoterolo sono stati rapidamente assorbiti nel plasma, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche di picco entro 5 minuti dall'inalazione in soggetti sani ed entro 24 minuti dall'inalazione in pazienti con BPCO. Le concentrazioni plasmatiche di picco allo stato stazionario di acildinio e formoterolo osservate in pazienti con BPCO trattati con Brimica Genuair due volte al giorno per 5 giorni sono state raggiunte entro 5 minuti dopo l'inalazione ed erano rispettivamente pari a 128 pg/ml e 17 pg/ml.

Distribuzione

La deposizione polmonare totale di acildinio inalato attraverso Genuair è pari in media a circa il 30% della dose predeterminata. Il legame alle proteine plasmatiche dell'acildinio determinato *in vitro* corrisponde con tutta probabilità al legame alle proteine dei metaboliti, a causa della rapida idrolisi dell'acildinio 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 l'acildinio è l'albumina.

Il legame alle proteine plasmatiche (per il 34% principalmente all'albumina) del formoterolo va dal 61% al 64%. Non vi è alcuna saturazione dei siti di legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con le dosi terapeutiche.

Biotrasformazione

L'acildinio è idrolizzato rapidamente ed estensivamente ad alcol e acido carbossilico, i suoi derivati farmacologicamente inattivi. 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. L'idrolisi si verifica sia per via chimica (non enzimatica) che enzimatica da parte delle esterasi; la principale esterasi umana coinvolta nell'idrolisi è la butirilcolinesterasi. La bassa biodisponibilità assoluta dell'acildinio inalato (<5%) è dovuta al fatto che l'acildinio, sia esso depositato nel polmone o deglutito, subisce un'ampia idrolisi sistemica e pre-sistemica. La biotrasformazione tramite enzimi del CYP450 svolge un ruolo trascurabile nella clearance metabolica totale dell'acildinio. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'acildinio 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 l'acildinio o i suoi metaboliti non sono substrati o inibitori della glicoproteina P.

Il formoterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo. La via metabolica principale coinvolge un meccanismo di glucuronazione diretta, un'altra via metabolica è quella della O-demetilazione seguita dalla glucuronoconiugazione. Gli isoenzimi CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2A6 del citocromo P450 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni terapeuticamente rilevanti.

Eliminazione

In seguito a inalazione di Brimica Genuair 340/12 microgrammi, con campionamento di plasma fino a 24 ore dopo la dose, l'emivita terminale di eliminazione osservata varia da 11 a 33 ore per il bromuro di acildinio e da 12 a 18 ore per formoterolo.

Le emivite effettive medie* osservate per acildinio e per formoterolo (sulla base del rapporto di accumulo) è di circa 10 ore.

* *Emivita coerente con l'accumulo di prodotto basato su un regime posologico noto.*

In seguito a somministrazione endovenosa di 400 microgrammi di acildinio radiomarcato a soggetti sani, circa l'1% della dose viene escreto come bromuro di acildinio 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 microgrammi e 400 microgrammi di acildinio da parte di

soggetti sani o di pazienti con BPCO, l'escrezione urinaria di acildinio 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'acildinio dal plasma.

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata dal metabolismo epatico seguito dall'eliminazione renale. In seguito a inalazione, dal 6% al 9% della dose somministrata di formoterolo è escreta nelle urine immutata o come coniugati diretti del formoterolo.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con acildinio/formoterolo in soggetti anziani. Dal momento che non sono necessari aggiustamenti della dose sia per i medicinali a base di acildinio che di formoterolo nei pazienti anziani, non è giustificato alcun aggiustamento della dose per acildinio/formoterolo nei pazienti geriatrici.

Pazienti con danno renale e compromissione epatica

Non vi sono dati relativi all'uso specifico di acildinio/formoterolo in pazienti con danno renale o compromissione epatica. Dal momento che non sono necessari aggiustamenti della dose sia per i medicinali a base di acildinio che di formoterolo nei pazienti con danno renale o epatico, non è giustificato alcun aggiustamento della dose per acildinio/formoterolo.

Razza

In seguito a inalazioni ripetute di Brimica Genuair 340/12 microgrammi, l'esposizione sistemica di acildinio e formoterolo, come misurata da AUC, è simile nei pazienti giapponesi e caucasici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli effetti di acildinio negli studi preclinici in relazione alla tossicità riproduttiva (effetti fetotossici) e alla fertilità (lievi diminuzioni del tasso di concepimento, numero di corpi lutei e perdite pre- e post-impianto) sono stati osservati soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Formoterolo ha mostrato di ridurre la fertilità (perdite di impianto) nei ratti, nonché la sopravvivenza nel primo periodo postnatale e il peso alla nascita con elevata esposizione sistemica a formoterolo. Un lieve aumento dell'incidenza di leiomiomi dell'utero è stato osservato nei ratti e nei topi; un effetto che è considerato essere un effetto di classe nei roditori dopo l'esposizione a lungo termine a dosi elevate di agonisti del β_2 -adrenorecettore.

Gli studi preclinici che esaminano gli effetti di acildinio/formoterolo sui parametri cardiovascolari hanno mostrato un aumento della frequenza cardiaca e di aritmie in seguito ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo tale da essere di scarsa rilevanza per l'uso clinico. Questi effetti sono risposte farmacologiche aumentate note osservate con i β_2 -agonisti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare entro 60 giorni dall'apertura del sacchetto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere l'inalatore Genuair protetto all'interno del sacchetto sigillato fino all'inizio del periodo di somministrazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore Genuair è un dispositivo multicomponente realizzato in plastica (policarbonato, acrilonitrile-butadiene-stirene, polioossimetilene, poliestere-butilene-terefalato, polipropilene, polistirene) e acciaio inossidabile. È di colore bianco, con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore arancione. Il boccaglio è coperto da un cappuccio protettivo rimovibile di colore arancione. L'inalatore viene fornito sigillato all'interno di un sacchetto protettivo di alluminio laminato contenente una bustina di gel di silice essiccante, 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 e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

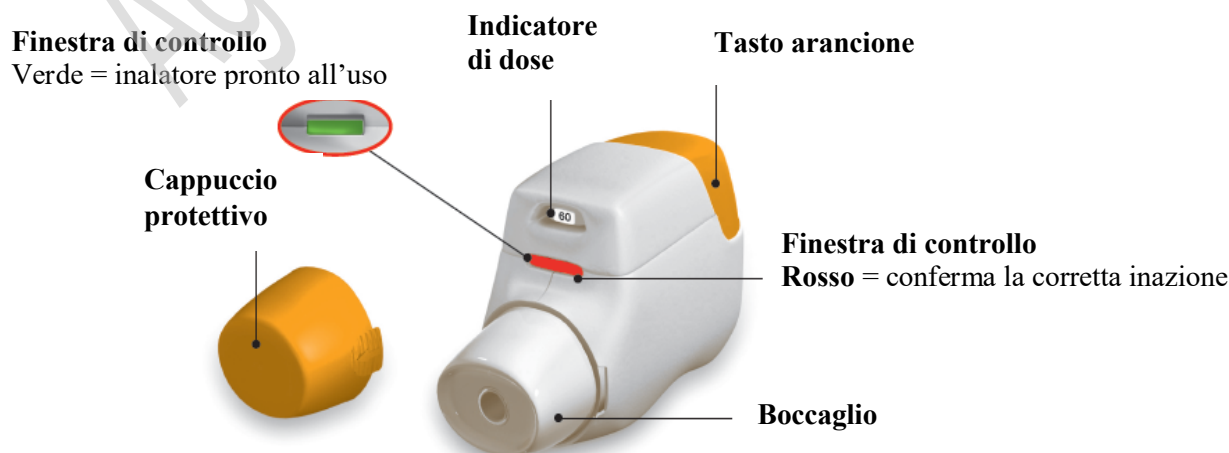


Figura A

Prima dell'uso:

- a. Prima del primo utilizzo, aprire il sacchetto sigillato ed estrarre l'inalatore dal sacchetto. Getti via il sacchetto e l'essiccante.
- b. Non premere il tasto arancione 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).

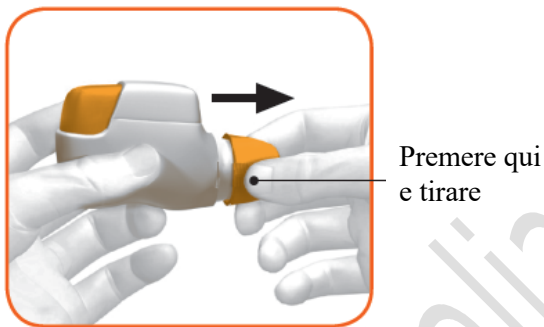


Figura B

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).



Figura C

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



Figura D

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

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

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

1.5. Rilasciare il tasto arancione (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'.



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 arancione premuto mentre sta inalando.

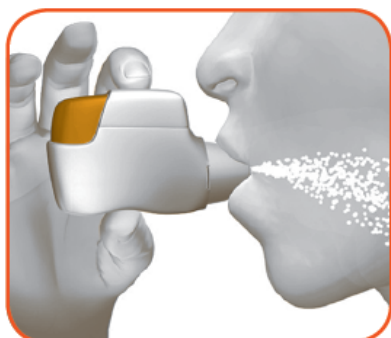


Figura J

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.



Figura K

Cosa deve fare se la finestra è ancora verde dopo l'inalazione (Figura L).



Figure 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 arancione prima di inalare, o potrebbe non aver inalato abbastanza. Se ciò si verifica, provi di nuovo. Si assicuri di aver rilasciato il tasto arancione, 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 polvere o altri materiali. Deve smaltire il Suo inalatore se ha perso il cappuccio.

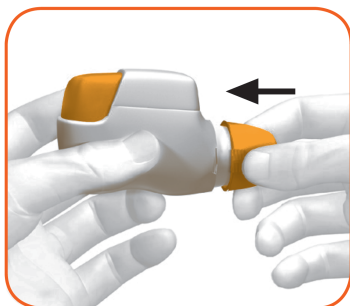


Figura M

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 arancione, 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
- 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 arancione non ritorna completamente verso l'alto e rimane bloccato in posizione intermedia, si è raggiunta l'ultima dose (Figura O). Sebbene il tasto arancione 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 il 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
Svezia

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2014

Data del rinnovo più recente: 23 agosto 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

.Irequisiti per la presentazione del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e ogni relativo aggiornamento pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

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

Descrizione	Termine
Presentazione dei risultati dello studio concordato post-autorizzazione sulla sicurezza (<i>Post-Authorisation Safety Study, PASS</i>) del bromuro di aclidinio allo scopo di valutare la mortalità complessiva e gli endpoint di sicurezza cardiovascolari proposti (con un endpoint supplementare relativo ad aritmia cardiaca) nei pazienti con BPCO che utilizzano aclidinio/formoterolo, secondo un protocollo concordato dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC</i>).	2023

Agenzia Italiana del Farmaco