

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duaklir Genuair 340 micrograme/12 micrograme pulbere de inhalat

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doză eliberată prin piesa bucală) conține bromură de aclidiniu 396 micrograme (echivalent cu aclidiniu 340 micrograme) și fumarat de formoterol dihidrat 11,8 micrograme. Aceasta corespunde la o doză măsurată de bromură de aclidiniu 400 micrograme (echivalent cu aclidiniu 343 micrograme) și o doză măsurată de fumarat de formoterol dihidrat 12 micrograme.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare doză administrată conține lactoză aproximativ 11 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă, într-un inhalator alb prevăzut cu un indicator de doză integrat și un buton portocaliu pentru dozaj.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Duaklir Genuair este utilizat ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la adulții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este o inhalare de două ori pe zi.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai repede, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită. A nu se administra o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Pentru indicația de BPOC, Duaklir Genuair nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

### Mod de administrare

Pentru utilizare prin inhalare.

Pacienții trebuie instruiți cu privire la administrarea corectă a medicamentului deoarece inhalatorul Genuair ar putea funcționa diferit de alte inhalatoare care ar fi putut fi utilizate anterior de pacienți. Este important ca pacienții să fie instruiți să citească instrucțiunile pentru utilizare din prospect. Înainte de prima utilizare, se rupe punga sigilată și se scoate inhalatorul. Punga și desicantul trebuie aruncate.

Pentru instrucțiunile de utilizare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți cu astm bronșic

Duaklir Genuair nu trebuie administrat la pacienții cu astm bronșic; nu s-au efectuat studii clinice pentru utilizarea Duaklir Genuair la pacienții cu astm bronșic.

#### Pacienți cu bronhospasm paradoxal

În cadrul studiilor clinice efectuate cu Duaklir Genuair la doza terapeutică recomandată, nu s-a observat bronhospasm paradoxal. Cu toate acestea, bronhospasmul paradoxal s-a observat în cazul administrării prin inhalare a altor tratamente. Dacă se întâmplă acest lucru, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie luat în considerare un alt tratament.

#### Nu este destinat utilizării în caz de episoade acute

Duaklir Genuair nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm.

#### Efecte cardiovasculare

Pacienții care au avut infarct miocardic în ultimele 6 luni, cei cu angină pectorală instabilă, cei nou diagnosticați cu aritmie în ultimele 3 luni, QTc (metoda Bazett) peste 470 msec sau cei care au fost spitalizați în ultimele 12 luni pentru insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform „New York Heart Association” au fost excluși din studiile clinice, prin urmare Duaklir Genuair trebuie utilizat cu atenție la aceste grupe de pacienți.

Agoniștii  $\beta_2$ -adrenergici pot produce creșteri ale pulsului și tensiunii arteriale, modificări ale electrocardiografei (ECG), cum sunt aplatizarea undei T, subdenivelarea segmentului ST și prelungirea intervalului QTc la unii pacienți. În cazul apariției unor asemenea efecte, tratamentul trebuie întrerupt.  $\beta_2$ -agoniștii adrenergici cu durată lungă de acțiune trebuie utilizați cu atenție la pacienții cu antecedente de sau prelungire diagnosticată a intervalului QTc sau la cei tratați cu medicamente care modifică intervalul QTc (vezi pct. 4.5).

## Efecte sistemice

Duaklir Genuair trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe, tulburări convulsive, tireotxicoză și feocromocitom.

Efectele metabolice ale hiperglicemiei și hipokaliemiei pot fi observate în cazul administrării de doze mari de agoniști  $\beta_2$ -adrenergici. În studiile clinice de Fază III, frecvența creșterilor notabile ale glicemiei în grupul de tratament cu Duaklir Genuair a fost scăzută (0,1%) și similară cu cea observată la grupul la care s-a administrat placebo. De regulă, hipokaliemia este temporară, nu necesită administrarea suplimentară de potasiu. La pacienții cu BPOC severă, hipokaliemia poate fi accentuată de hipoxie și tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5). Hipokaliemia sporește susceptibilitatea la aritmiile cardiace.

Din cauza activității anticolinergice, Duaklir Genuair trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu hiperplazie de prostată simptomatică, retenție urinară sau cu glaucom cu unghi îngust (deși contactul direct al medicamentului cu ochii este foarte puțin probabil). Xerostomia, care a fost observată în timpul tratamentului anticolinergic, poate fi asociată pe termen lung cu cariile dentare.

## Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente indicate pentru BPOC

Administrarea Duaklir Genuair în asociere cu alte medicamente care conțin substanțe anticolinergice și/sau agoniști  $\beta_2$ -adrenergici cu acțiune îndelungată nu a fost studiată și nu este recomandată.

Cu toate că nu s-au efectuat studii oficiale *in vivo* privind interacțiunile cu Duaklir Genuair, acesta a fost utilizat concomitent cu alte medicamente indicate pentru BPOC, inclusiv agoniști  $\beta_2$ -adrenergici bronhodilatatoare cu acțiune de scurtă durată, metilxantine și corticosteroizi cu administrarea orală și inhalatorie, fără dovezi clinice de interacțiuni medicamentoase.

### Tratament hipokaliemic

Tratamentul concomitent cu derivați de metilxantine, corticosteroizi sau diuretice care nu economisesc potasiul poate intensifica efectul agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici, prin urmare, se recomandă atenție la utilizarea lor concomitentă (vezi pct. 4.4).

### Blocante $\beta$ -adrenergice

Blocantele  $\beta$ -adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici. Dacă este necesară administrarea de blocante  $\beta$ -adrenergice (inclusiv sub forma farmaceutică de picături oftalmice), se preferă blocantele beta-adrenergice cardioselective, deși acestea trebuie administrate cu atenție.

### Alte interacțiuni farmacodinamice

Duaklir Genuair trebuie administrat cu atenție la pacienții tratați cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QTc, cum sunt inhibitorii de monoamino oxidază, antidepressivele triciclice, antihistaminicele sau macrolidele, deoarece acțiunea formoterolului, una dintre substanțele active din compoziția Duaklir Genuair, asupra sistemului cardiovascular poate fi intensificată de utilizarea concomitentă cu aceste medicamente. Medicamentele cunoscute a prelungi intervalul QTc sunt asociate cu un risc crescut de aritmii ventriculare.

## Interacțiuni metabolice

Studiile *in vitro* au demonstrat că nu se preconizează ca aclidiniul sau metaboliții săi în cazul utilizării dozei terapeutice să determine interacțiuni cu medicamentele care reprezintă substraturi ale glicoproteinei P (P-gp) sau cu medicamentele metabolizate prin intermediul izoenzimelor citocromului P450 (CYP450) și esterazelor. Formoterolul nu inhibă enzimele CYP450 la concentrații terapeutice relevante (vezi pct. 5.2).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea Duaklir Genuair la femeile gravide.

Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitate fetală doar la valori de doze mult mai mari decât cele care determină la om expunerea maximă la aclidiniu; în cadrul studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu formoterol au apărut reacții adverse la valori de expunere sistemică foarte mari (vezi pct. 5.3).

Duaklir Genuair poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile anticipate sunt mai mari decât riscurile potențiale.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aclidiniul (și/sau metaboliții acestuia) sau formoterolul se excretă în laptele uman. Având în vedere că studiile efectuate la șobolani au evidențiat excreția de cantități mici de aclidiniu (și/sau metaboliții acestuia) și de formoterol în lapte, utilizarea Duaklir Genuair de către femeile care alăptează trebuie luată în considerare dacă beneficiile anticipate pentru femeie sunt mai mari decât orice posibil risc al nou-născutului.

### Fertilitatea

Studiile efectuate la șobolani au evidențiat reduceri ușoare ale fertilității, doar la valori de doze mult mai mari decât cele care determină la om expunerea maximă la aclidiniu și formoterol (vezi pct. 5.3). Este puțin probabil ca Duaklir Genuair, administrat în doza recomandată, să influențeze fertilitatea la om.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Duaklir Genuair nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Apariția vederii încețoșate sau amețelii ar putea influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Prezentarea profilului de siguranță se bazează pe experiența cu Duaklir Genuair și componentele sale individuale.

### Rezumatul profilului de siguranță

Experiența siguranței cu Duaklir Genuair cuprinde expunerea în studii clinice la doza terapeutică recomandată timp de până la 12 luni și experiența după punerea pe piață.

Reacțiile adverse asociate cu Duaklir Genuair au fost similare cu cele ale substanțelor active administrate în monoterapie. Întrucât Duaklir Genuair conține aclidiniu și formoterol, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate cu fiecare dintre substanțele active pot fi preconizate și în cazul utilizării Duaklir Genuair.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate ca urmare a utilizării Duaklir Genuair au fost rinofaringita (7,9%) și cefaleea (6,8%).

### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Programul de dezvoltare clinică a Duaklir Genuair a fost efectuat la pacienții cu BPOC moderată sau severă. În total, 1222 de pacienți au fost tratați cu Duaklir Genuair 340 micrograme/12 micrograme. Frecvența atribuită reacțiilor adverse se bazează pe ratele de incidență observate la Duaklir Genuair 340 micrograme/12 micrograme în cadrul analizei cumulate a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, de fază III, cu durata de cel puțin șase luni sau pe experiența cu componentele individuale.

Frecvența reacțiilor adverse este definită cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Termen preferat</b>	<b>Frecvență</b>
Infecții și infestări	Rinofaringită Infecții ale tractului urinar Sinuzită Abces dentar	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Rare
	Angioedem Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	Mai puțin frecvente
	Hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Insomnie Anxietate	Frecvente
	Agitație	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeală Tremor	Frecvente
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie Electrocardiogramă cu QTc prelungit Palpitații Angină pectorală	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Disfonie Iritația gâtului	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm, inclusiv bronhospasm paradoxal	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Xerostomie	Frecvente
	Stomatită	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Prurit	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie Spasme musculare	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Valori crescute ale concentrațiilor plasmaticice ale creatin-fosfokinazei	Frecvente
	Tensiune arterială mare	Mai puțin frecvente

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Există date limitate privind abordarea terapeutică a supradozajului cu Duaklir Genuair. Dozele mari de Duaklir Genuair pot provoca semne și simptome anticolinergice și/sau  $\beta_2$ -adrenergice exagerate; cele mai frecvente dintre acestea includ vederea încețoșată, xerostomia, greața, spasmul muscular, tremorul, cefaleea, palpitațiile și hipertensiunea arterială.

Administrarea de Duaklir Genuair trebuie întreruptă în caz de supradozaj. Este indicat tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale .

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicament pentru boli obstructive ale căilor aeriene, adrenergice în asociere cu anticolinergice, codul ATC: R03AL05

#### Mecanism de acțiune

Duaklir Genuair conține două substanțe active cu efect bronhodilatator: aclidiniu este un antagonist muscarinic cu acțiune de lungă durată (cunoscut și drept anticolinergic) și formoterol este un agonist  $\beta_2$ -adrenergic cu acțiune de lungă durată. Combinația celor două substanțe cu mecanismele diferite de acțiune duce la eficacitate suplimentară în comparație cu cea obținută de la fiecare substanță activă în parte. Ca o consecință a densității diferențiale a receptorilor muscarinici și a  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor în căile respiratorii centrale și periferice ale plămânilor, antagoniștii muscarinici trebuie să fie mai eficienți pentru relaxarea căilor respiratorii centrale, iar agoniștii  $\beta_2$ -adrenergici trebuie să fie mai eficienți în relaxarea căilor respiratorii periferice; relaxarea ambelor căi respiratorii cu tratamentul combinat poate contribui la efectele sale benefice asupra funcției pulmonare. Informații suplimentare privind aceste două substanțe sunt furnizate mai jos.

Aclidiniul este un antagonist al receptorului muscarinic selectiv, competitiv, cu o remanență prelungită la nivelul receptorilor  $M_3$ , comparativ cu receptorii  $M_2$ . Receptorii  $M_3$  mediază contracția musculaturii netede a căilor respiratorii. Bromura de aclidiniu inhalată acționează local în plămâni pentru a antagoniza receptorii  $M_3$  ai musculaturii netede a căilor respiratorii și pentru a induce bronhodilatația. S-a demonstrat și că aclidiniul aduce beneficii pacienților cu BPOC în ceea ce privește reducerea simptomelor, ameliorarea statusului clinic specific bolii, reducerea ratelor de exacerbare și ameliorări ale toleranței la activitatea fizică. Întrucât bromura de aclidiniu se dizolvă rapid în plasmă, incidența reacțiilor adverse anticolinergice sistemice este redusă.

Formoterolul este un agonist al receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici puternic, selectiv. Bronhodilatarea este indusă prin determinarea unei relaxări directe a musculaturii netede a căilor respiratorii, ca urmare a creșterii AMP ciclice prin activarea adenilat-ciclazei. În plus față de îmbunătățirea funcției pulmonare, s-a demonstrat că formoterolul ameliorează simptomele și îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu BPOC.



## Efecte farmacodinamice

Studiile de eficacitate clinică au evidențiat că administrarea de Duaklir Genuair a determinat ameliorări semnificative ale funcției pulmonare (măsurată prin volum expirator forțat într-o secundă [VEF<sub>1</sub>]) timp de 12 ore, după administrare.

Duaklir Genuair a demonstrat o instalare rapidă a acțiunii în decurs de 5 minute de la prima inhalare față de placebo ( $p < 0,0001$ ). Instalarea acțiunii Duaklir Genuair s-a putut compara cu efectul acțiunii  $\beta_2$ -agoniste rapide a formoterolului administrat în doză de 12 micrograme. Efectele bronhodilatatoare maxime (VEF<sub>1</sub> maximă) față de momentul includerii în studiu au fost evidente din ziua unu (304 ml) și s-au menținut pe toată durata tratamentului de 6 luni (326 ml).

### *Electrofiziologie cardiacă*

În studiile de Fază III cu durata de 6 până la 12 luni efectuate la aproximativ 4000 de pacienți cu BPOC, nu s-au observat efecte clinice relevante ale Duaklir Genuair asupra parametrilor ECG (inclusiv intervalul QT) în comparație cu administrarea de aclidiniu, formoterol și placebo. Nu s-au observat efecte clinice semnificative ale Duaklir Genuair asupra ritmului cardiac în monitorizarea Holter timp de 24 de ore la 551 de pacienți, dintre care 114 au utilizat Duaklir Genuair de două ori pe zi.

## Eficacitate și siguranță clinică

Programul de dezvoltare clinică de Fază III a inclus aproximativ 4000 de pacienți cu un diagnostic clinic de BPOC și a cuprins două studii randomizate, controlate cu placebo și substanță activă, cu durata de 6 luni (ACLIFORM-COPD și AUGMENT), un studiu de prelungire AUGMENT, de 6 luni, și un studiu randomizat, controlat, pentru încă 12 luni. În timpul acestor studii, pacienților li s-a permis să-și continue tratamentul stabil cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie, doze mici de corticosteroizi cu administrare sistemică, terapie cu oxigen (dacă perioada de utilizare este mai mică de 15 ore/zi) sau metilxantine și să utilizeze salbutamol drept medicație de salvare.

Eficacitatea a fost evaluată prin măsurări ale funcției pulmonare, a rezultatelor simptomatice, stării de sănătate specifice bolii, utilizării medicamentelor de salvare și apariției exacerbărilor. În cadrul studiilor de siguranță pe termen lung, Duaklir Genuair a fost asociat cu eficacitate susținută atunci când a fost administrat pe o perioadă de tratament de un an, fără probe de tahifilaxie.

### *Efectele asupra funcției pulmonare*

Duaklir Genuair 340/12 micrograme administrat de două ori pe zi, consecvent, a furnizat ameliorări clinice semnificative ale funcției pulmonare (conform evaluărilor VEF<sub>1</sub>, capacității vitale forțate și capacității inspiratorii) în comparație cu administrarea de placebo. În studiile de Fază III, efectele bronhodilatatoare semnificative au fost observate în decurs de 5 minute de la utilizarea primei doze și s-au menținut de-a lungul intervalului de administrare a dozelor. A existat un efect susținut în timp în cadrul studiilor de Fază III cu durata de șase luni și un an.

VEF<sub>1</sub> la 1 oră după administrarea dozei și VEF<sub>1</sub> înainte de administrarea dozei (în comparație cu terapia cu aclidiniu 400 de micrograme și formoterol 12 micrograme) au fost definite drept criterii finale co-principale în ambele studii pivot de Fază III cu durata de 6 luni pentru a demonstra contribuțiile bronhodilatatoare ale formoterolului și aclidiniului din compoziția Duaklir Genuair.

În studiul ACLIFORM-COPD, Duaklir Genuair a demonstrat ameliorări ale VEF<sub>1</sub> la 1 oră după administrarea dozei comparativ cu placebo și aclidiniu de 299 ml și 125 ml, (ambele  $p < 0,0001$ ) și ameliorări ale VEF<sub>1</sub> înainte de administrarea dozei comparativ cu placebo și formoterol de 143 ml și 85 ml, (ambele  $p < 0,0001$ ). În studiul AUGMENT, Duaklir Genuair a demonstrat îmbunătățiri ale VEF<sub>1</sub> la 1 oră după administrarea dozei comparativ cu placebo și aclidiniu de 284 ml și 108 ml (ambele  $p < 0,0001$ ) și îmbunătățiri ale VEF<sub>1</sub> înainte de administrarea dozei comparativ cu placebo și formoterol de 130 ml ( $p < 0,0001$ ) și 45 ml ( $p = 0,01$ ).

## *Ameliorarea simptomelor și beneficiile pentru statusul clinic specific bolii*

### Dispneea și alte rezultate simptomatice:

Duaklir Genuair a demonstrat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic asupra dispneei (evaluate cu ajutorul indexului de tranziție a dispneei [TDI]) cu o ameliorare a scorului focal TDI la 6 luni, comparativ cu placebo, de 1,29 unități în studiile ACLIFORM-COPD ( $p < 0,0001$ ) și 1,44 unități în studiul AUGMENT ( $p < 0,0001$ ). Procentul de pacienți cu ameliorări clinice semnificative ale scorului focal TDI (definit drept o creștere cu cel puțin 1 unitate) a fost mai mare în grupul de tratament cu Duaklir Genuair comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în studiul ACLIFORM-COPD (64,8% în comparație cu 45,5%;  $p < 0,0001$ ) și AUGMENT (58,1% în comparație cu 36,6%;  $p < 0,0001$ ).

Conform analizei cumulate a acestor două studii, Duaklir Genuair a demonstrat ameliorări mai mari, semnificative statistic, în scorul focal al TDI în comparație cu aclidiniu (0,4 unități,  $p = 0,016$ ) sau formoterol (0,5 unități,  $p = 0,009$ ). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați cu Duaklir Genuair au prezentat o ameliorare clinică semnificativă a punctajului focal TDI în comparație cu aclidiniu sau formoterol (61,9% în comparație cu 55,7% și 57,0%;  $p = 0,056$  și  $p = 0,100$ ).

Duaklir Genuair a ameliorat simptomele zilnice ale BPOC, cum sunt „dispnee“, „simptome pulmonare“, „tuse și spută“ (evaluate cu punctajul total E-RS), precum și simptomele nocturne generale, simptomele matinale generale și simptomele care limitează activitățile matinale în comparație cu placebo, aclidiniu și formoterol, însă ameliorările nu au fost întotdeauna semnificative statistic. Utilizarea combinației aclidiniu/formoterol nu a redus semnificativ numărul mediu de treziri pe timpul nopții din cauza BPOC, în comparație cu administrarea de placebo sau formoterol.

### Calitatea vieții din punctul de vedere al sănătății:

Duaklir Genuair a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic a stării de sănătate specifică bolii (evaluată prin Chestionarul Respirator St. George [SGRQ]) în studiul AUGMENT, cu o ameliorare a punctajului total SGRQ în comparație cu placebo de -4,35 unități ( $p < 0,0001$ ). Procentul de pacienți din cadrul studiului AUGMENT care au înregistrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic față de punctajul total SGRQ de la vizita inițială (definit drept o creștere cu cel puțin 4 unități) a fost mai mare în grupul de tratament cu Duaklir Genuair comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (58,2% în comparație cu 38,7%, respectiv;  $p < 0,001$ ). În cadrul studiului ACLIFORM-COPD, s-a observat doar o scădere ușoară a punctajului total SGRQ în comparație cu placebo, cauzată de un răspuns neașteptat de puternic la placebo ( $p = 0,598$ ), iar procentul de pacienți care au înregistrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic față de vizita inițială a fost de 55,3% în grupul de tratament cu Duaklir Genuair și de 53,2% în grupul la care s-a administrat placebo ( $p = 0,669$ ).

Conform analizei cumulate a acestor două studii, Duaklir Genuair a prezentat ameliorări mai mari ale punctajului total SGQR în comparație cu formoterol (-1,7 unități;  $p = 0,018$ ) sau aclidiniu (-0,79 unități,  $p = 0,273$ ). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați cu Duaklir Genuair au prezentat o ameliorare clinică semnificativă a punctajului focal SGQR în comparație cu monoterapia cu aclidiniu sau formoterol (56,6% în comparație cu 53,9% și 52,2%;  $p = 0,603$  și  $p = 0,270$ ).

### *Reducerea exacerbărilor BPOC*

Analiza cumulată a eficacității din cele două studii de Fază III cu durata de 6 luni au demonstrat o reducere semnificativă statistic de 29% a ratei exacerbărilor moderate sau severe (care necesită tratament cu antibiotice sau corticosteroizi sau care duc la spitalizări) în grupul de tratament cu Duaklir Genuair în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (rate per pacient pe an: 0,29 față de 0,42;  $p = 0,036$ ).

În plus, Duaklir Genuair a întârziat semnificativ timpul până la prima exacerbare moderată sau severă în comparație cu placebo (rată de risc=0,70;  $p = 0,027$ ).

### *Utilizarea medicației de salvare*

Duaklir Genuair a redus utilizarea medicației de salvare pe durata celor 6 luni în comparație cu placebo (cu 0,9 pufuri pe zi [ $p < 0,0001$ ]), aclidiniu (cu 0,4 pufuri/zi [ $p < 0,001$ ]) și formoterol (cu 0,2 pufuri/zi [ $p = 0,062$ ]).

### *Volumele pulmonare, toleranța la efort și activitatea fizică*

Efectul Duaklir Genuair asupra volumelor pulmonare, toleranței la efort și activității fizice a fost evaluat într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, cu brațe paralele și durata de 8 săptămâni, la pacienți cu BPOC și hiperinflație pulmonară (capacitate reziduală funcțională [CRF]  $> 120\%$ ).

După 4 săptămâni de tratament, Duaklir Genuair a determinat rezultate mai bune, comparativ cu placebo, în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial a CRF (valoare minimă), înainte de administrarea dozei, reprezentând criteriul principal de evaluare al studiului, dar diferența nu a fost semnificativă statistic ( $-0,125$  l;  $\text{ÎI } 95\% = (-0,259, 0,010)$ ;  $p = 0,069^*$ ).

Administrarea Duaklir Genuair s-a asociat cu îmbunătățirea volumelor pulmonare, comparativ cu placebo, la 2-3 ore după administrarea dozei (CRF =  $-0,366$  l [ $\text{ÎI } 95\% = -0,515, -0,216$ ;  $p < 0,0001$ ]; volum rezidual [VR] =  $-0,465$  l [ $\text{ÎI } 95\% = -0,648, -0,281$ ;  $p < 0,0001$ ] și capacitate inspiratorie [CI] =  $0,293$  l [ $\text{ÎI } 95\% = 0,208, 0,378$ ;  $p < 0,0001$ ]).

De asemenea, administrarea Duaklir Genuair a determinat creșterea toleranței la efort comparativ cu placebo, după 8 săptămâni de tratament (55 de secunde [ $\text{ÎI } 95\% = 5,6, 104,8$ ;  $p = 0,0292$ ]; valoare inițială: 456 de secunde).

După 4 săptămâni de tratament, Duaklir Genuair a crescut numărul de pași/zi comparativ cu placebo (731 pași/zi;  $\text{ÎI } 95\% = 279, 1181$ ;  $p = 0,0016$ ) și a redus procentul pacienților inactivi ( $< 6000$  pași/zi) [ $40,8\%$  comparativ cu  $54,5\%$ ;  $p < 0,0001$ ]. La pacienții tratați cu Duaklir Genuair, comparativ cu placebo, a fost observată îmbunătățirea scorului total PROactive ( $p = 0,0002$ ).

Ambelor grupe de studiu li s-a asociat pe o perioadă suplimentară de 4 săptămâni un program de modificare comportamentală. Numărul de pași/zi în grupul cu tratament cu Duaklir Genuair a fost menținut, având ca rezultat un efect al tratamentului, comparativ cu placebo, de 510 pași/zi ( $p = 0,1588$ ) și reducerea versus placebo a procentului pacienților inactivi ( $< 6000$  pași/zi) ( $41,5\%$  comparativ cu  $50,4\%$ ;  $p = 0,1134$ ).

\*Având în vedere că rezultatul pentru criteriul principal de evaluare al studiului nu a atins semnificația statistică, toate valorile  $p$  corespunzătoare criteriilor secundare de evaluare ale studiului au fost testate la o valoare nominală de semnificație de  $0,05$ , fără să poată fi afirmată nicio implicație statistică formală.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Duaklir Genuair la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicația de BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Atunci când s-a administrat combinația aclidiniu și formoterol pe cale inhalatorie, farmacocinetica fiecărei substanțe active nu a prezentat diferențe relevante față de cele observate în cazul administrării medicamentelor în monoterapie.

## Absorbție

După inhalarea unei singure doze de Duaklir Genuair 340/12 micrograme, aclidiniul și formoterolul au fost absorbite rapid în plasmă, ajungând la concentrații plasmatice maxime în decurs de 5 minute de la inhalare la subiecții sănătoși și în decurs de 24 de minute de la inhalare la pacienții cu BPOC. Concentrațiile plasmatice maxime de aclidiniu și formoterol la starea de echilibru observate la pacienții cu BPOC care au utilizat Duaklir Genuair de două ori pe zi timp de 5 zile au fost atinse în decurs de 5 minute după inhalare și au fost de 128 pg/ml și 17 pg/ml.

## Distribuție

Depunerea completă la nivel pulmonar a aclidiniului prin utilizarea inhalatorului Genuair a fost, în medie, de aproximativ 30% din doza măsurată. Legarea aclidiniului de proteinele plasmatice, determinată *in vitro*, corespunde cel mai probabil legării metabolizilor de proteinele plasmatice, datorată hidrolizei rapide a bromurii de aclidiniu la nivel plasmatic; legarea de proteinele plasmatice a fost de 87% pentru metabolitul acid carboxilic și de 15% pentru metabolitul alcool. Principala proteină din plasmă de care se leagă aclidiniul este albumina.

Formoterolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 61% până 64% (în principal de albumină, 34%). Nu există saturație a situsurilor de legare în intervalul de concentrații plasmatice atins în cazul administrării de doze terapeutice.

## Metabolizare

Aclidiniul este hidrolizat rapid și intens la derivații din alcool și acid carboxilic, inactivi din punct de vedere farmacologic. După administrarea inhalatorie, concentrațiile plasmatice ale metabolitului derivat de acid carboxilic sunt de aproximativ 100 de ori mai mari decât cele ale metabolitului derivat de alcool și ale substanței active nemodificate. Hidroliza se realizează atât chimic (non-enzimatic), cât și enzimatic prin esteraze, butirilcolinesteraza fiind principala esterază implicată în hidroliză la om. Metabolizarea minimă absolută a aclidiniului inhalat (<5%) este determinată de faptul că acesta este supus hidrolizei sistemice și pre-sistemice intensive, indiferent dacă se depozitează în plămâni sau este înghițit. Metabolizarea prin intermediul enzimelor CYP450 are un rol minor în clearance-ul metabolic total al aclidiniului. Studiile efectuate *in vitro* în cazul utilizării de doze terapeutice au evidențiat că aclidiniul sau metabolizii acestuia nu prezintă efect inhibitor sau inductor asupra enzimelor citocromului P450 (CYP450) și nu inhibă esterazele (carboxilesterază, acetilcolinesterază și butirilcolinesterază). Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că aclidiniul sau metabolizii aclidiniului nu sunt substraturi sau inhibitori ai glicoproteinei P.

Formoterolul este eliminat în principal prin metabolizare. Calea predominantă implică glucoronoconjugarea directă, cu O-dimetilare, urmată de glucoronoconjugare, care reprezintă o cale metabolică suplimentară. Izoenzimele citocromului P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 și CYP2A6 sunt implicate în O-dimetilarea formoterolului. Formoterolul nu inhibă enzimele CYP450 la concentrații terapeutice relevante.

## Eliminare

După inhalarea Duaklir Genuair 340/12 micrograme, utilizându-se probe plasmatice luate până la 24 ore după administrarea dozei, timpul terminal de înjumătățire plasmatică observat pentru bromura de aclidiniu s-a situat în intervalul 11-33 ore iar pentru formoterol între 12-18 ore.

Timpii medii de înjumătățire plasmatică\* observați atât pentru aclidiniu cât și pentru formoterol (pe baza ratei de acumulare) sunt de aproximativ 10 ore.

*\*Timp de înjumătățire plasmatică în acord cu acumularea medicamentului, în cazul utilizării unei scheme terapeutice cunoscute.*

După administrarea intravenoasă a 400 de micrograme de aclidiniu marcat radioactiv la subiecții sănătoși, aproximativ 1% din doză a fost eliminată sub formă de bromură de aclidiniu nemodificată în

urină. Până la 65% din doză a fost eliminată sub formă de metaboliți în urină și până la 33% sub formă de metaboliți în materiile fecale. După administrarea inhalatorie de aclidiniu în doze de 200 de micrograme și 400 de micrograme la subiecți sănătoși sau pacienți cu BPOC, excreția urinară a aclidiniului nemodificat a fost foarte scăzută, de aproximativ 0,1% din doza administrată, indicând faptul că clearance-ul renal joacă un rol minim în clearance-ul total al aclidiniului din plasmă.

Marea majoritate a dozei de formoterol se transformă prin metabolizare hepatică, urmată de eliminare renală. După inhalare, 6% până la 9% din doza de formoterol administrată este excretată în urină sub formă nemodificată sau ca și conjugați direcți ai formoterolului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice pentru combinația aclidiniu/formoterol la subiecții vârstnici. Întrucât nu este necesară ajustarea dozei pentru aclidiniu sau formoterol utilizate în monoterapie la pacienții vârstnici, nu este de așteptat necesitatea ajustării dozei combinației aclidiniu/formoterol la pacienții vârstnici.

#### *Pacienți cu insuficiență renală și hepatică*

Nu există date privind utilizarea specifică a combinației aclidiniului/formoterolului la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Întrucât nu este necesară ajustarea dozei pentru medicamentele aclidiniu sau formoterol utilizate în monoterapie la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, nu este de așteptat necesitatea ajustării dozei combinației aclidiniu/formoterol la această grupă de pacienți.

#### *Rasă*

După administrarea inhalatorie de doze repetate de Duaklir Genuair 340 /12 micrograme, expunerea sistemică la aclidiniu și formoterol, măsurată prin ASC, este similară la pacienții japonezi și caucazieni.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om indus de aclidiniu și formoterol pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

În cadrul unor studii non-clinice privind efectele aclidiniului de inducere a toxicității asupra funcției de reproducere (fetotoxicitate) și a efectelor asupra fertilității (scăderi ușoare ale ratei de concepție, numărului de corpuri luteale și pierderi pre și post-implantare), acestea s-au observat doar la expuneri considerate a fi suficient de mari, în raport cu valorile maxime de expunere la om, pentru a fi relevante pentru utilizarea clinică.

Formoterolul a indus reducerea fertilității (pierderi la implantare) la șobolani, precum și supraviețuire postnatală redusă și greutate la naștere scăzută în cazul expunerii sistemice mari la formoterol. La șobolani și șoareci s-a observat o ușoară creștere a incidenței leiomioamelor uterine: un efect considerat a fi efect de clasă la rozătoare după expunerea pe termen lung la doze mari de agonști ai receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici.

În cadrul unor studii non-clinice privind cercetarea efectelor combinației aclidiniu/formoterol asupra parametrilor cardiovasculari s-au observat frecvențe cardiace mărite și aritmii la expuneri considerate a fi suficient de mari, în raport cu valorile maxime de expunere la om, pentru a fi relevante pentru utilizarea clinică. Aceste efecte sunt cunoscute drept răspunsuri farmacologice exagerate observate în cazul utilizării de  $\beta_2$ -agonști.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

A se utiliza în decurs de 60 de zile de la deschiderea pungii.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură la păstrare.

A se păstra inhalatorul Genuair protejat în punga sigilată până la începerea administrării.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Inhalatorul Genuair este un dispozitiv cu mai multe componente fabricate din plastic (policarbonat, acrilonitril-butadien-stiren, polioximetilenă, poliester-butilenă-tereftalat, polipropilenă, polistiren) și oțel inoxidabil. Este de culoare albă, prevăzut cu un indicator de doze încorporat și un buton portocaliu de dozare. Piesa bucală este acoperită cu un capac protector portocaliu detașabil. Inhalatorul este furnizat sigilat, într-o pungă protectoare de aluminiu laminat care conține un săculeț cu silicagel cu rol desicant, plasată într-o cutie din carton.

Cutie conținând 1 inhalator a 30 de doze.

Cutie conținând 1 inhalator a 60 de doze.

Cutie conținând 3 inhalatoare, fiecare a câte 60 de doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Instrucțiuni de utilizare

##### *Pregătirea*

**Citiți aceste instrucțiuni înainte de a începe utilizarea medicamentului.**

Familiarizați-vă cu componentele dispozitivului inhalator Genuair.

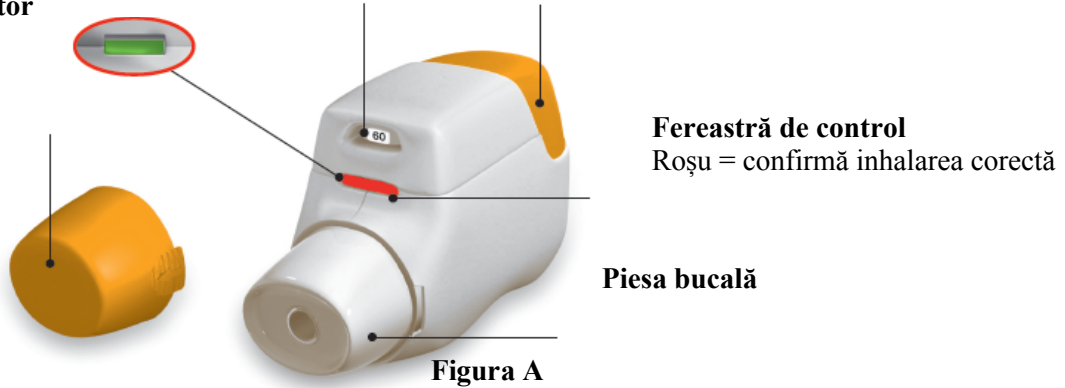
**Fereastră de control**

Verde = inhalatorul este gata

**Capac protector**

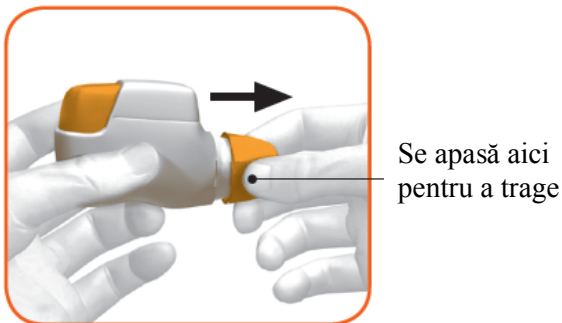
**Indicator de doze**

**Buton portocaliu**



*Înainte de utilizare:*

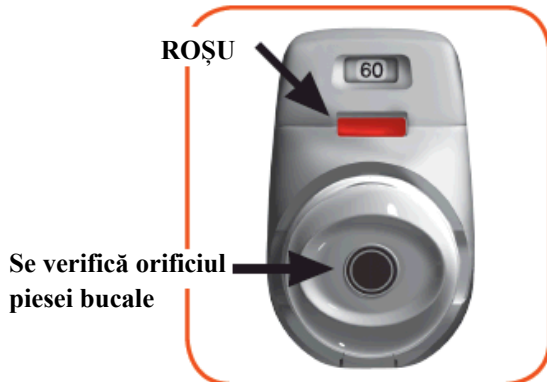
- a. Înainte de prima utilizare, se rupe punga sigilată și se scoate inhalatorul. Se aruncă punga și desicantul.
- b. Nu se apasă butonul portocaliu până când este momentul administrării dozei.
- c. Se scoate capacul apăsând ușor pe săgețile marcate pe fiecare parte (Figura B).



**Figura B**

*PASUL 1: Pregătirea dozei*

- 1.1 Se verifică orificiul piesei bucale și se asigură că nu este blocat de nimic (Figura C).
- 1.2 Se verifică fereastra de control (trebuie să arate roșu, Figura C).



**Figura C**

- 1.3 Se ține inhalatorul orizontal, cu piesa bucală în fața dumneavoastră și butonul portocaliu în sus (Figura D).



**Figura D**

- 1.4 Se apasă complet butonul portocaliu în jos pentru a încărca doza (Figura E).

Atunci când se apasă complet butonul, fereastra de control își schimbă culoarea de la roșu la verde.

Se asigură că butonul portocaliu este în sus. **Nu se înclină.**

- 1.5 Se eliberează butonul portocaliu (Figura F).

Se asigură că se eliberează butonul, astfel încât inhalatorul să poată funcționa corect.



**Figura E**



**Figura F**

*Se întrerupe și se verifică:*

- 1.6 Se asigură că fereastra de control are acum culoarea verde (Figura G).  
Medicamentul este gata de inhalat.



Se trece la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’.



**Figura G**

Ce este de făcut dacă fereastra de control arată în continuare culoarea roșie după ce s-a apăsat butonul (Figura H).



**Figura H**

Doza nu este pregătită. Se merge înapoi la ‘PASUL 1: pregătirea dozei’ și se repetă pașii de la 1.1 la 1.6.

#### *PASUL 2: Inhalarea medicamentului*

Se citesc în întregime instrucțiunile de la pașii 2.1 la 2.7 înainte de utilizare. Nu se înclină.

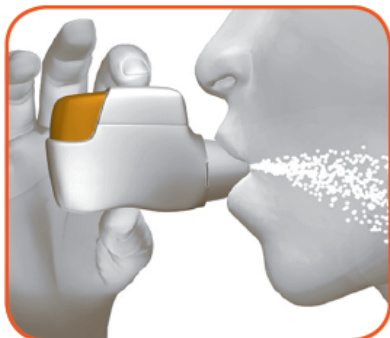
- 2.1 Se ține inhalatorul la distanță de gură și se efectuează un **expir profund**. Niciodată să nu se expire în inhalator (Figura I).



**Figura I**

- 2.2 Se ține capul drept și se plasează piesa bucală în gură și se strâng bine buzele în jurul piesei bucale (Figura J).

**În timpul inhalării, nu se menține apăsat butonul portocaliu.**



**Figura J**

- 2.3 Se inhalează **puternic și adânc** prin piesa bucală. Se menține inspirul cât mai mult posibil.

Un sunet “clic” va anunța că inhalați corect. Se continuă inspirul cât se poate de mult după ce se aude sunetul “clic”. Unii pacienți ar putea să nu audă “clic”. Se utilizează fereastra de control pentru a se asigura că s-a inhalat corect.

- 2.4 Se scoate inhalatorul din gură.  
2.5 Se ține respirația cât se poate de mult  
2.6 Se expiră lent în afara inhalatorului.

Unii pacienți pot avea o senzație de granule în gură sau pot simți un gust ușor dulce sau puțin amar. Nu se utilizează o doză suplimentară dacă nu se simte niciun gust la inhalare.

*Se întrerupe și se verifică:*

- 2.7 Se asigură că fereastra de control are acum culoarea roșie (Figura K). Aceasta înseamnă că s-a inhalat corect medicamentul.



**Figura K**

**Ce este de făcut dacă fereastra de control arată în continuare culoarea verde după ce s-a inhalat (Figura L).**

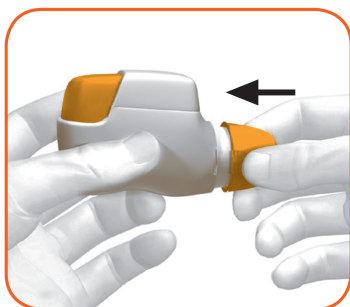


**Figura L**

Aceasta înseamnă că nu s-a inhalat corect medicamentul. **Se merge înapoi la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’ și se repetă pașii de la 2.1 la 2.7.**

Dacă fereastra de control tot nu arată culoarea roșie, probabil că s-a uitat eliberarea butonului portocaliu înainte de inhalare sau nu s-a inhalat corect. În acest caz, se încearcă din nou. Se asigură că s-a eliberat butonul portocaliu și s-a expirat profund. Apoi se inhalează puternic și adânc prin piesa bucală. **Să se adreseze medicului dacă nu s-a reușit să se inhaleze corect după mai multe încercări.**

După fiecare utilizare, se pune la loc capacul protector apăsându-l pe piesa bucală (Figura M), pentru a preveni contaminarea inhalatorului cu praf sau alte materiale. Trebuie aruncat inhalatorul dacă se pierde capacul.



**Figura M**

### *Informații suplimentare*

#### Ce este de făcut dacă s-a pregătit o doză în mod accidental?

Se păstrează inhalatorul cu capacul protector până la momentul la care trebuie inhalat medicamentul, apoi se scoate capacul și se începe cu Pasul 1.6

#### Cum funcționează indicatorul de doze?

- Indicatorul de doze arată numărul total de doze rămase în inhalator (Figura N).
- La prima utilizare, fiecare inhalator conține cel puțin 60 de doze sau cel puțin 30 de doze, în funcție de ambalaj.
- De fiecare dată când se încarcă o doză prin apăsarea butonului portocaliu, indicatorul de doze se mișcă lent către următorul număr (50, 40, 30, 20, 10 sau 0).

#### Când este necesar să se procure un inhalator nou?

Trebuie să se procure un inhalator nou:

- Dacă inhalatorul pare a fi deteriorat sau dacă s-a pierdut capacul, sau
- Dacă o **bandă cu dungi roșii** apare în indicatorul de doze, ceea ce înseamnă că se apropie momentul ultimei doze (Figura N), sau
- Dacă inhalatorul este gol (Figura O).

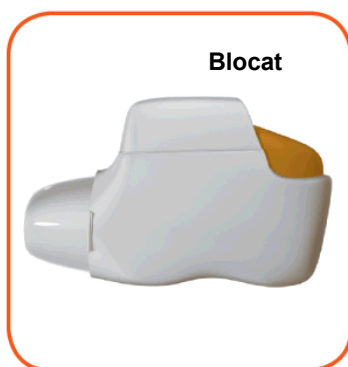
Indicatorul de doze se mișcă lent de la 60 la 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



**Figura N**

#### Cum se știe că inhalatorul este gol?

Când s-a ajuns la ultima doză, butonul portocaliu nu va mai reveni la poziția maximă în sus, ci se va bloca la mijloc (Figura O). Chiar dacă butonul portocaliu este blocat, se poate utiliza ultima doză. După aceea, inhalatorul nu va mai putea fi folosit și va trebui utilizat un nou inhalator.



**Figura O**

#### Cum trebuie curățat inhalatorul?

Nu se utilizează NICIODATĂ apă pentru a curăța inhalatorul, deoarece poate afecta medicamentul.

Dacă se dorește curățarea inhalatorului, se șterge piesa bucală la exterior cu un șervețel uscat sau cu un prosop de hârtie.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje

Suedia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/964/001

EU/1/14/964/002

EU/1/14/964/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctra. Nacional II, Km. 593  
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
Spania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **- Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
Depunerea rezultatelor studiului privind siguranța post-autorizare (SSPA) pentru bromura de aclidiniu, în scopul evaluării mortalității generale și a criteriilor principale de evaluare a siguranței cardiovasculare propuse (incluzând criteriul principal suplimentar privind aritmia cardiacă) la pacienții cu BPOC tratați cu combinația aclidiniu/formoterol, conform protocolului stabilit de PRAC.	2023



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **AMBALAJUL SECUNDAR**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duaklir Genuair 340 micrograme /12 micrograme pulbere de inhalat  
aclidiniu/fumarat de formoterol dihidrat

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză conține bromură de aclidiniu 396 de micrograme (echivalent cu aclidiniu  
340 micrograme) și fumarat de formoterol dihidrat 11,8 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru inhalație  
1 inhalator a 30 de doze  
1 inhalator a 60 de doze  
3 inhalatoare, fiecare conținând 60 de doze

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare inhalatorie

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 60 de zile de la deschiderea pungii.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra inhalatorul Genuair protejat în punga sigilată până la începerea administrării.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

AstraZeneca (siglă AstraZeneca)

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/964/001 1 inhalator cu 60 doze  
EU/1/14/964/002 3 inhalatoare a câte 60 doze  
EU/1/14/964/003 1 inhalator a 30 de doze

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

duaklir genuair

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**PUNGĂ DIN ALUMINIU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duaklir Genuair 340 micrograme /12 micrograme pulbere de inhalat  
aclidiniu/fumarat de formoterol dihidrat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca (siglă AstraZeneca)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 60 de zile de la deschiderea pungii.

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

A se păstra inhalatorul Genuair protejat în punga sigilată până la începerea administrării.

[săgeată] Rupeți aici

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ INHALATOR**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Duaklir Genuair 340 mcg/12 mcg pulbere de inhalat  
Aclidiniu/Fumarat de formoterol dihidrat

Administrare inhalatorie

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

A se utiliza în decurs de 60 de zile de la deschiderea pungii.  
EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

30 doze  
60 doze

**6. ALTE INFORMAȚII**

AstraZeneca (siglă AstraZeneca)

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Duaklir Genuair 340 micrograme/12 micrograme pulbere de inhalat aclidiniu/fumarat de formoterol dihidrat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Duaklir Genuair și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Duaklir Genuair
3. Cum să utilizați Duaklir Genuair
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Duaklir Genuair
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Instrucțiuni de utilizare

#### 1. Ce este Duaklir Genuair și pentru ce se utilizează

##### **Ce este Duaklir Genuair**

Acest medicament conține două substanțe active numite aclidiniu și fumarat de formoterol dihidrat. Ambele aparțin unei clase de medicamente denumite bronhodilatatoare. Bronhodilatatoarele vă relaxează musculatura căilor respiratorii, fapt care permite deschiderea mai largă a acestora și vă ajută să respirați mai ușor. Genuair este un inhalator prin intermediul căruia medicamentul este administrat direct în plămâni în timp ce inspirați.

##### **Pentru ce se utilizează Duaklir Genuair**

Duaklir Genuair se utilizează pentru pacienții adulți care au dificultăți de respirație din cauza unei boli pulmonare numite bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), în cadrul căreia căile respiratorii și sacii care conțin aer din plămâni se deteriorează sau se blochează. Prin deschiderea căilor respiratorii, medicamentul ajută la ameliorarea simptomelor, cum sunt dificultățile de respirație. Administrarea regulată de Duaklir Genuair vă ajută să reduceți efectele BPOC din viața dumneavoastră de zi cu zi.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Duaklir Genuair

**Nu utilizați Duaklir Genuair:**

- dacă sunteți alergic la aclidiniu, fumarat de formoterol dihidrat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, (enumerat la pct. 6).



### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Duaklir Genuair, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni/simptome:

- Dacă aveți astm bronșic. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul astmului bronșic.
- Dacă aveți probleme cu inima.
- Dacă aveți epilepsie.
- Dacă aveți probleme cu glanda tiroidă (tireotoxicoză).
- Dacă aveți o tumoare la nivelul uneia dintre glandele suprarenale (feocromocitom).
- Dacă eliminați urina cu dificultate sau aveți probleme din cauza unei prostate mărite.
- Dacă aveți o afecțiune oftalmologică numită glaucom cu unghi îngust, care duce la presiuni mari în interiorul ochiului.

### **Întrerupeți utilizarea Duaklir Genuair și cereți imediat ajutor medical dacă vă confrunțați cu oricare dintre următoarele:**

- Dacă prezentați o apăsare în piept bruscă, tuse, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație imediat după utilizarea acestui medicament. Vezi pct.4.

Duaklir Genuair se utilizează drept tratament de întreținere (de lungă durată) pentru BPOC. Nu trebuie să utilizați acest medicament pentru a trata un episod brusc de dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare.

Dacă simptomele dumneavoastră obișnuite de BPOC (dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, tusea) nu se ameliorează sau se agravează în timp ce utilizați Duaklir Genuair, trebuie să continuați să-l utilizați, dar adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil deoarece este posibil să aveți nevoie de un alt medicament.

Dacă vedeți halouri luminoase sau imagini colorate, aveți dureri sau disconfort la nivelul ochilor sau aveți temporar vedere încețoșată, adresați-vă cât mai curând posibil unui medic.

În cazul utilizării de medicamente cum este Duaklir Genuair a fost observată senzație de uscăciune la nivelul gurii (xerostomie). În cazul utilizării de lungă durată, xerostomia poate fi asociată cu cariile dentare, astfel că este important să acordați o atenție deosebită igienei orale.

### **Copii și adolescenți**

Duaklir Genuair nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Duaklir Genuair împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Dacă utilizați Duaklir Genuair împreună cu alte medicamente, efectul Duaklir Genuair sau al celorlalte medicamente poate fi modificat.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- Orice medicamente similare Duaklir Genuair pentru tratarea dificultăților de respirație.
- Medicamente care reduc cantitatea de potasiu din sângele dvs. Acestea includ:
  - o corticosteroizi pe cale orală (cum este prednisolon);
  - o diuretice (cum sunt furosemid sau hidroclorotiazidă);
  - o anumite medicamente utilizate pentru tratarea afecțiunilor respiratorii (cum este teofilină);
- Medicamente numite beta-blocante care pot fi utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau a altor probleme cardiace (cum sunt atenolol sau propanolol) sau pentru a trata glaucomul (cum este timolol);
- Medicamente care pot cauza un tip de modificare a activității electrice a inimii, cunoscută și sub numele de prelungire a intervalului QT (observată la o electrocardiogramă). Acestea includ medicamente pentru tratarea:
  - o depresiei (cum sunt inhibitorii de monoamino oxidază sau antidepresivele triciclice),

- infecțiilor bacteriene (cum sunt eritromicina, claritromicina, telitromicina),
- reacțiilor alergice (antihistaminice).

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să folosiți Duaklir Genuair dacă sunteți gravidă sau alăptați, cu excepția cazului în care v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Duaklir Genuair să vă afecteze capacitatea de a conduce sau a utiliza utilaje. La unii pacienți, acest medicament poate cauza vedere încețoșată sau amețală. Dacă prezentați vreuna dintre aceste reacții adverse, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje, până când amețeala nu a dispărut sau vederea nu revine la normal.

### **Duaklir Genuair conține lactoză**

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să utilizați Duaklir Genuair**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de o inhalare, dimineța și o inhalare seara.
- Puteți utiliza Duaklir Genuair oricând, înainte sau după ce ați mâncat sau ați băut.
- Efectele Duaklir Genuair durează 12 ore; prin urmare, vă recomandăm să încercați să folosiți Duaklir Genuair la aceeași oră, în fiecare dimineță și seară; astfel, organismul dumneavoastră va avea în permanență o cantitate suficientă de medicament care să vă ajute să respirați ușor în timpul zilei și nopții. Administrarea medicamentului la ore regulate vă va ajuta să vă reamintiți să utilizați inhalatorul.
- Doza recomandată poate fi utilizată și la vârstnici și la pacienții cu probleme ale rinichilor sau ficatului. Pentru acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.
- Duaklir Genuair este pentru administrare inhalatorie
- **Instrucțiuni de utilizare:** pentru instrucțiunile de utilizare a inhalatorului Genuair, consultați „Instrucțiuni de Utilizare” care se găsesc la sfârșitul acestui prospect. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum să utilizați Duaklir Genuair.

BPOC este o afecțiune de lungă durată; prin urmare, Duaklir Genuair este destinat administrării de lungă durată. Medicamentul trebuie utilizat în fiecare zi, de două ori pe zi, nu doar atunci când aveți probleme de respirație sau prezentați alte simptome ale BPOC.

### **Dacă utilizați mai mult Duaklir Genuair decât trebuie**

În cazul în care considerați că este posibil să fi utilizat mai mult Duaklir Genuair decât trebuie, este foarte probabil să prezentați anumite reacții adverse, cum sunt vedere încețoșată, senzație de uscăciune la nivelul gurii, greață, tremor, durere de cap, palpitații sau o creștere a tensiunii arteriale, prin urmare, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau să vă prezentați la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital. Arătați ambalajul Duaklir Genuair. Poate fi necesară îngrijire medicală.

### **Dacă uitați să utilizați Duaklir Genuair**

Dacă uitați să luați o doză de Duaklir Genuair, pur și simplu luați-o cât mai repede și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Duaklir Genuair**

Acest medicament este destinat utilizării de lungă durată. Dacă doriți să întrerupeți tratamentul, adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră, deoarece este posibil ca simptomele dumneavoastră să se înrăutățească.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Întrerupeți tratamentul cu acest medicament și contactați imediat medicul dumneavoastră, în cazul în care:

- aveți simptome de umflare la nivelul feței, gâtului sau limbii (cu sau fără dificultăți la respirație sau înghițire), umflături cu mâncărime severă la nivelul pielii (urticarie), întrucât acestea pot fi simptome ale unei reacții alergice. Frecvența acestor reacții nu poate fi estimată din datele disponibile.
- prezentați senzație de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație imediat după utilizarea acestui medicament. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite "bronhospasm paradoxal", care este o contracție excesivă și prelungită a mușchilor căilor respiratorii imediat după tratamentul cu un bronhodilatator. Această reacție poate să apară rar (poate afecta până la 1 din 1000 de persoane).

**Unele reacții adverse pot fi grave:** dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dvs.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Slăbiciune musculară, spasme și/sau bătăi anormale ale inimii, acestea putând fi semne ale unei scăderi a cantității de potasiu din sângele dumneavoastră.
- Oboseală, senzație de sete crescută și/sau o necesitate de a urina mai frecvent decât de obicei, acestea putând fi semne ale unei cantități crescute de zahăr în sângele dumneavoastră.
- Palpitații, acestea putând fi un semn al unui ritm al bătăilor inimii neobișnuit de rapid sau anormal

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Dificultăți la respirație sau înghițire apărute brusc, umflare a limbii, gâtului, buzelor sau feței, erupție trecătoare pe piele și/sau mâncărime - acestea pot fi semne ale unei reacții alergice

**La utilizarea Duaklir Genuair pot apărea alte reacții adverse:**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Simptome combinate de durere în gât și scurgeri nazale - acestea pot fi semne ale rinofaringitei
- Durere de cap
- Urinare dureroasă și/sau frecventă - acestea pot fi semne ale unei infecții de tract urinar
- Tuse
- Diaree
- Nas congestionat, cu scurgeri sau înfundat și/sau durere sau o senzație de presiune la nivelul obrazului sau frunții - acestea pot fi semne ale sinuzitei
- Amețeală
- Crampe musculare
- Greață (senzație de rău)
- Probleme de somn

- Uscăciune a gurii
- Durere musculară
- Abces (infecție) al țesuturilor de la baza unui dinte
- Valori crescute în sânge ale unei proteine care se regăsește în mușchi, numită creatin-fosfokinază
- Tremor
- Anxietate

#### **Mai puțin frecvente:**

- Bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- Durere sau senzație de apăsare în piept (angină pectorală)
- Vedere încețoșată
- Modificări ale sunetului vocii (disfonie)
- Dificultăți de urinare sau o senzație că nu v-ați golit complet vezica (retenție urinară)
- Un traseu anormal al activității inimii - electrocardiogramă cu modificări (prelungire a intervalului QT) care poate duce la un ritm cardiac anormal
- Simț al gustului modificat (disgeuzie)
- Iritație a gâtului
- Inflamație la nivelul gurii (stomatită)
- Tensiune arterială mare
- Agitație
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărimi la nivelul pielii

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Duaklir Genuair**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta inhalatorului, cutie și punga inhalatorului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

A se păstra inhalatorul Genuair protejat în punga sigilată până la începerea administrării.

A se utiliza în decurs de 60 de zile de la deschiderea pungii.

Nu utilizați Duaklir Genuair dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de folosire.

După ce ați luat ultima doză, inhalatorul trebuie aruncat. Nu aruncați niciun medicament pe calea reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Duaklir Genuair

- Substanțele active sunt aclidiniu și fumarat de formoterol dihidrat. Fiecare doză (eliberată prin prin piesa bucală) conține bromură de aclidiniu 396 micrograme, echivalent cu aclidiniu 340 micrograme și formoterol dihidrat 11,8 micrograme.
- Cealaltă componentă este lactoza monohidrat (pentru mai multe informații, vezi la sfârșitul pct. 2: „Brimica Genuair conține lactoză”).

### Cum arată Duaklir Genuair și conținutul ambalajului

Duaklir Genuair este o pulbere de uz inhalator de culoare albă până la aproape albă.

Inhalatorul Genuair este un dispozitiv alb prevăzut cu un indicator de doze și un buton de dozaj portocaliu. Piesa bucală este acoperită cu un capac protector portocaliu, detașabil. Este furnizat într-o pungă protectoare din aluminiu, sigilată, care conține un săculeț cu o substanță desicantă. A se arunca punga și săculețul cu desicant după scoaterea inhalatorului din pungă.

Mărimi de ambalaj:

Cutie conținând 1 inhalator a 30 de doze.

Cutie conținând 1 inhalator a 60 de doze.

Cutie conținând 3 inhalatoare, fiecare conținând 60 de doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

### Fabricantul:

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctra. Nacional II, Km. 593  
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### България

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

### Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

### Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

### Magyarország

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### Danmark

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

### Malta

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiuni de Utilizare

Această secțiune conține informații despre modul de utilizare a inhalatorului dumneavoastră Genuair. Este important să citiți aceste informații, deoarece Genuair ar putea să funcționeze diferit de alte inhalatoare pe care le-ați utilizat. O demonstrație video privind modul de utilizare a inhalatorului Genuair este disponibilă pe [www.genuair.com](http://www.genuair.com) și prin intermediul codului de mai jos. Dacă aveți întrebări privind utilizarea inhalatorului dumneavoastră, cereți sfatul medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.



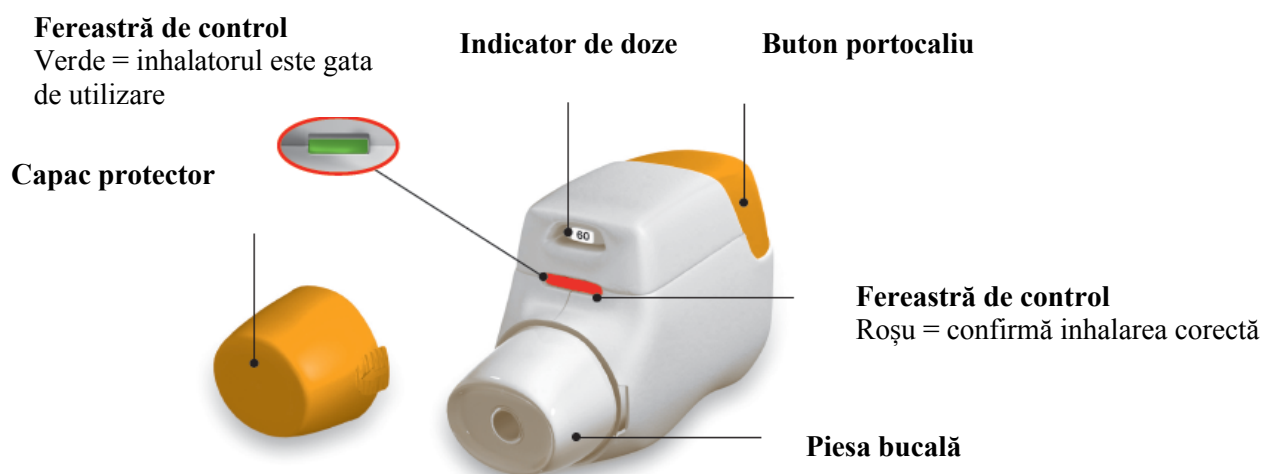
Instrucțiunile de utilizare sunt împărțite în următoarele secțiuni:

- Pregătirea
- Pasul 1: pregătirea dozei
- Pasul 2: inhalarea medicamentului
- Informații suplimentare

### Pregătirea

**Citiți aceste instrucțiuni înainte de a începe să utilizați medicamentul.**

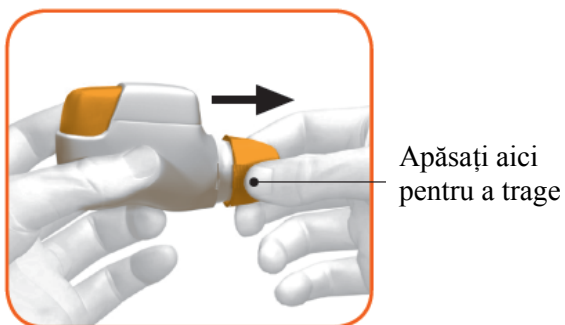
Familiarizați-vă cu componentele dispozitivului inhalator Genuair.



**Figura A**

### Înainte de utilizare:

- Înainte de prima utilizare, rupeți punga sigilată și scoateți inhalatorul. Aruncați punga și desicantul.
- Nu apăsați butonul portocaliu până când nu sunteți pregătit să vă administrați o doză.
- Scoateți capacul apăsând ușor pe săgețile marcate pe fiecare parte (Figura B).

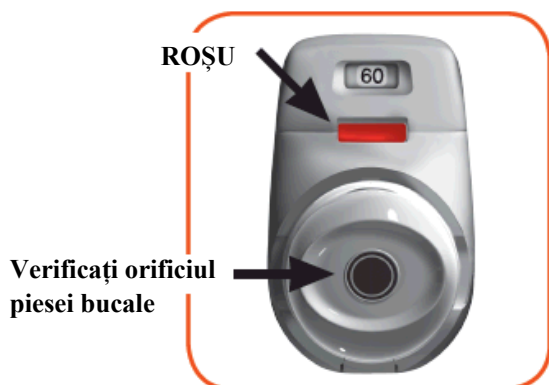


**Figura B**

### **PASUL 1: Pregătirea dozei**

1.1 Verificați orificiul piesei bucale și asigurați-vă că nu este blocat de nimic (Figura C).

1.2 Verificați fereastra de control (trebuie să arate roșu, Figura C).



**Figura C**

1.3 Țineți inhalatorul orizontal, cu piesa bucală în fața dumneavoastră și butonul portocaliu în sus (Figura D).



**Figura D**

1.4 Apăsați complet butonul portocaliu în jos pentru a încărca doza (Figura E).

Atunci când apăsați complet butonul, fereastra de control își schimbă culoarea de la roșu la verde.

Asigurați-vă că butonul portocaliu este în sus. **Nu înclinați.**



1.5 Eliberați butonul portocaliu (Figura F).

Asigurați-vă că eliberați butonul, astfel încât inhalatorul să poată funcționa corect.



Figura E



Figura F

**Opriți-vă și verificați:**

1.6 Asigurați-vă că fereastra de control are acum culoarea verde (Figura G).

Medicamentul este gata de inhalat.

Treceți la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’.



Figura G

**Ce să faceți dacă fereastra de control arată în continuare culoarea roșie după ce ați apăsă butonul (Figura H).**



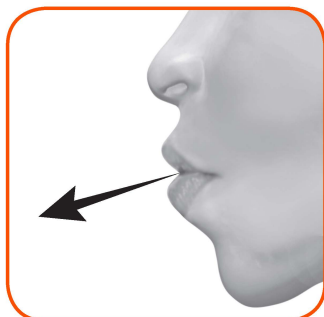
Figura H

Doza nu este pregătită. **Mergeți înapoi la ‘PASUL 1: pregătirea dozei’ și repetați pașii de la 1.1 la 1.6.**

## PASUL 2: Inhalarea medicamentului

Citiți în întregime instrucțiunile de la pașii 2.1 la 2.7 înainte de utilizare. Nu înclinați.

- 2.1 Țineți inhalatorul la distanță de gură și efectuați un **expir profund**. Niciodată să nu expirați în inhalator (Figura I).



**Figura I**

- 2.2 Țineți capul drept și plasați piesa bucală în gură și strângeți bine buzele în jurul piesei bucale (Figura J).

**Nu continuați să țineți apăsat butonul portocaliu în timpul inhalării**



**Figura J**

- 2.3 Inhalați **puternic și adânc** prin piesa bucală. Mențineți inspirul cât puteți de mult.

Un sunet “clic” vă va anunța că inhalați corect. Continuați să inspirați cât puteți de mult după ce auziți sunetul “clic”. Unii pacienți ar putea să nu audă “clic”. Utilizați fereastra de control pentru a vă asigura că ați inhalat corect.

- 2.4 Scoateți inhalatorul din gură.

- 2.5 Țineți-vă respirația cât se poate de mult.

- 2.6 Expirați lent în afara inhalatorului.

Unii pacienți pot avea o senzație de granule în gură sau pot simți un gust ușor dulce sau puțin amar. Nu luați o doză suplimentară dacă nu simțiți niciun gust la inhalare.

## Opriți-vă și verificați:

2.7 Asigurați-vă că fereastra de control are acum culoarea roșie (Figura K). Aceasta înseamnă că ați inhalat corect medicamentul.



Figura K

**Ce să faceți dacă fereastra de control arată în continuare culoarea verde după ce ați inhalat (Figura L).**



Figura L

Aceasta înseamnă că nu ați inhalat corect medicamentul. **Mergeți înapoi la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’ și repetați pașii de la 2.1 la 2.7.**

Dacă fereastra de control tot nu arată culoarea roșie, probabil că ați uitat să eliberați butonul portocaliu înainte de inhalare sau nu ați inhalat corect. În acest caz, încercați din nou. Asigurați-vă că ați eliberat butonul portocaliu și ați expirat profund. Apoi inhalați puternic și adânc prin piesa bucală.

**Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă nu ați reușit să inhalați corect după mai multe încercări.**

După fiecare utilizare, puneți la loc capacul protector apăsându-l pe piesa bucală (Figura M), pentru a preveni contaminarea inhalatorului cu praf sau alte materiale. Trebuie să aruncați inhalatorul dacă pierdeți capacul.

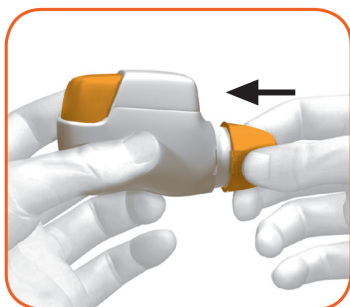


Figura M

## Informații suplimentare

### Ce trebuie să faceți dacă ați pregătit o doză în mod accidental?

Păstrați inhalatorul cu capacul protector până la momentul la care trebuie să inhalați medicamentul, apoi scoateți capacul și începeți cu Pasul 1.6.

### Cum funcționează indicatorul de doze?

- Indicatorul de doze arată numărul total de doze rămase în inhalator (Figura N).
- La prima utilizare, fiecare inhalator conține cel puțin 60 de doze sau cel puțin 30 de doze, în funcție de ambalaj.
- De fiecare dată când încărcați o doză prin apăsarea butonului portocaliu, indicatorul de doze se mișcă lent către următorul număr (50, 40, 30, 20, 10 sau 0).

### Când este necesar să vă procurați un inhalator nou?

Trebuie să vă procurați un inhalator nou:

- Dacă inhalatorul dumneavoastră pare a fi deteriorat sau dacă ați pierdut capacul, sau
- Dacă o bandă cu dungi roșii apare în indicatorul de doze, ceea ce înseamnă că se apropie momentul ultimei doze (Figura N), sau
- Dacă inhalatorul dumneavoastră este gol (Figura O).

**Indicatorul de doze se mișcă lent de la 60 la 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**



**Figura N**

### Cum știți că inhalatorul este gol?

Când ați ajuns la ultima doză, butonul portocaliu nu va mai reveni la poziția maximă în sus, ci se va bloca la mijloc (Figura O). Chiar dacă butonul portocaliu este blocat, puteți să vă utilizați ultima doză. După aceea, inhalatorul nu va mai putea fi folosit și va trebui să utilizați un nou inhalator.



**Figura O**

Cum trebuie curățat inhalatorul?

Nu utilizați NICIODATĂ apă pentru a curăța inhalatorul, deoarece poate afecta medicamentul.

Dacă doriți să curățați inhalatorul, ștergeți piesa bucală la exterior cu un șervețel uscat sau cu un prosop de hârtie.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-uri pentru bromura de aclidiniu / fumarat de formoterol dihidrat, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În timpul perioadei de raportare a RPAS, studiul D6560C00002 a fost finalizat și a demonstrat că procentul pacienților care au prezentat un eveniment advers de "edem periferic" a fost numeric mai mic în grupul la care s-a administrat aclidiniu decât în grupul placebo. În mod similar, în studiile clinice comune cu Duaklir Genuair/Brimica Genuair și monocomponentul său, "edemul periferic" a fost numeric mai puțin frecvent în cazul substanței active decât în cazul placebo. Mai mult, rapoartele de după punerea pe piață privind "edemele periferice" nu au evidențiat o re-provocare pozitivă. Pe baza datelor menționate mai sus, PRAC a considerat că "edemul periferic" ar trebui eliminat din lista de reacții adverse de la pct. 4.8 al Rezumatului Caracteristicilor Produsului și "Umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor" ar trebui eliminată din cadrul pct. 4 al prospectului.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru bromura de aclidiniu / fumarat de formoterol dihidrat, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin bromura de aclidiniu / fumarat de formoterol dihidrat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.