

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bretaris Genuair 322 microgramos polvo para inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene 375 µg de bromuro de aclidinio equivalente a 322 µg de aclidinio. Esto corresponde a una dosis medida de 400 µg de bromuro de aclidinio equivalente a 343 µg de aclidinio.

Excipientes con efecto conocido

Cada dosis liberada contiene aproximadamente 12 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco o casi blanco en un inhalador de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color verde.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bretaris Genuair está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una inhalación de 322 microgramos de aclidinio dos veces al día.

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis debe administrarse lo antes posible. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, la dosis olvidada debe saltarse.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Bretaris Genuair en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Los pacientes deberán recibir instrucciones sobre la forma correcta de administrar el producto, ya que el inhalador Genuair puede funcionar de forma diferente a los inhaladores que los pacientes hayan usado previamente. Es importante instruir a los pacientes para que lean cuidadosamente las instrucciones de uso del prospecto, que se incluye con cada inhalador.

Para instrucciones de uso, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al bromuro de aclidinio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Broncoespasmo paradójico:

La administración de Bretaris Genuair puede causar broncoespasmo paradójico. En ese caso, debe interrumpirse el tratamiento con Bretaris Genuair y considerarse otros tratamientos.

Empeoramiento de la enfermedad:

El bromuro de aclidinio es un broncodilatador de mantenimiento y no debe utilizarse para el alivio de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. En caso de un cambio en la intensidad de la EPOC mientras el paciente recibe bromuro de aclidinio, de manera que el paciente considere que es necesario un medicamento de rescate adicional, debe realizarse una reevaluación del paciente y su tratamiento.

Efectos cardiovasculares:

Se han observado arritmias cardíacas, incluidas fibrilación auricular y taquicardia paroxística, tras la administración de Bretaris Genuair (ver sección 4.8). Por lo tanto, Bretaris Genuair se debe utilizar con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, antecedentes de arritmias cardíacas o con factores de riesgo de arritmias cardíacas.

La experiencia en pacientes con enfermedades cardiovasculares concomitantes en los ensayos clínicos es limitada (ver sección 5.1). Estas enfermedades pueden verse afectadas por el mecanismo de acción anticolinérgico.

Actividad anticolinérgica:

La sequedad de boca, que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico, puede asociarse a largo plazo con caries dental.

Debido a su actividad anticolinérgica, el bromuro de aclidinio debe emplearse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho (aunque el contacto directo del producto con los ojos es muy improbable).

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado la administración concomitante de bromuro de aclidinio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y, por tanto, no se recomienda.

Aunque no se han realizado estudios de interacción farmacológica *in vivo*, el bromuro de aclidinio inhalado se ha utilizado de manera concomitante con otros medicamentos para la EPOC, incluidos

broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados sin evidencia clínica de interacciones farmacológicas.

Los estudios *in vitro* indican que, a dosis terapéuticas, no se prevé que el bromuro de aclidinio o sus metabolitos causen interacciones con principios activos que son sustratos de la glicoproteína P (P-gp) o principios activos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización del bromuro de aclidinio en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado fetotoxicidad solo a niveles de dosis muy superiores a la dosis humana máxima de exposición al bromuro de aclidinio (ver sección 5.3). El bromuro de aclidinio solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de aclidinio/metabolitos se excretan en la leche materna. Estudios en animales han mostrado la excreción de pequeñas cantidades de bromuro de aclidinio/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Bretaris Genuair tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas revelan una leve reducción de la fertilidad solo a niveles de dosis muy superiores a la dosis humana máxima de exposición al bromuro de aclidinio (ver sección 5.3). Se considera improbable que el bromuro de aclidinio administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad en los humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del bromuro de aclidinio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La aparición de cefalea, mareo o visión borrosa tras la administración de bromuro de aclidinio (ver sección 4.8) puede influir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Bretaris Genuair fueron cefalea (6,6%) y nasofaringitis (5,5%).

Tabla resumen de las reacciones adversas

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en la tasa de incidencia bruta de reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a Bretaris Genuair) observada con Bretaris Genuair 322 µg y obtenidas del análisis conjunto de tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (636 pacientes), uno de seis meses y dos de tres meses de duración, o en los resultados de estudios posteriores a la comercialización.

En un ensayo controlado con placebo realizado en 1791 pacientes con EPOC moderada a muy grave tratados con Bretaris Genuair hasta 36 meses no se identificaron otras reacciones adversas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sinusitis	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Rara
	Angioedema	Frecuencia no conocida
	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Arritmias cardíacas, incluidas fibrilación auricular y taquicardia paroxística	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
	Palpitaciones	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disfonía	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Boca seca	Poco frecuente
	Estomatitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Poco frecuente

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis elevadas de bromuro de aclidinio pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos. Sin embargo, se han administrado dosis únicas inhaladas de hasta 6000 µg de bromuro de aclidinio a sujetos sanos sin observarse reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas. Además, no se observaron reacciones adversas clínicamente relevantes tras la administración de dosis de hasta 800 µg de bromuro de aclidinio dos veces al día durante siete días en sujetos sanos.

La intoxicación aguda por la ingestión accidental del bromuro de aclidinio es poco probable debido a su baja biodisponibilidad oral y al mecanismo de administración del inhalador Genuair activado por la respiración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, anticolinérgicos, código ATC: R03BB05.

Mecanismo de acción

El bromuro de aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos (también denominados anticolinérgicos) con un tiempo de permanencia más prolongado en los receptores M_3 que en los receptores M_2 . Los receptores M_3 median en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. El bromuro de aclidinio actúa localmente en los pulmones para antagonizar los receptores M_3 en el músculo liso de las vías respiratorias e inducir broncodilatación. Los estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo* demostraron una inhibición rápida, dependiente de la dosis y de larga duración de la broncoconstricción inducida por la acetilcolina por parte del aclidinio. El bromuro de aclidinio se hidroliza con rapidez en el plasma, por lo que el grado de efectos adversos anticolinérgicos sistémicos es bajo.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios de eficacia mostraron que Bretaris Genuair mejoró la función pulmonar de forma clínicamente significativa (medida como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]) a lo largo 12 horas tras la administración por la mañana y por la noche, y esta mejora fue evidente a los 30 minutos desde la primera dosis (aumentos respecto al inicio de 124-133 ml). La broncodilatación máxima se alcanzó de 1-3 horas tras la administración, con valores medios de FEV₁ pico respecto al inicio de 227-268 ml en el estado estacionario.

Electrofisiología cardíaca

No se observaron alteraciones en el intervalo QT (corregido según el método de Fridericia o Bazett o individualmente) cuando se administró bromuro de aclidinio (200 µg o 800 µg) una vez al día durante tres días a sujetos sanos en un estudio específico del intervalo QT.

Además, no se observaron efectos clínicamente significativos de Bretaris Genuair en el ritmo cardíaco de 336 pacientes (164 de los cuales recibieron Bretaris Genuair 322 µg dos veces al día) con monitorización con Holter durante 24 horas después de tres meses de tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico de fase III de Bretaris Genuair incluyó a 269 pacientes tratados con Bretaris Genuair 322 µg dos veces al día en un estudio aleatorizado controlado con placebo de seis meses de duración y a 190 pacientes tratados con Bretaris Genuair 322 µg dos veces al día en un estudio aleatorizado controlado con placebo de tres meses de duración. La eficacia se evaluó mediante medidas de la función pulmonar y las variables sintomáticas como la disnea, el estado de salud específico de la enfermedad, el uso de medicación de rescate y la aparición de exacerbaciones. En los estudios de seguridad a largo plazo, Bretaris Genuair se asoció a eficacia broncodilatadora cuando se administró a lo largo de un año.

Broncodilatación

En el estudio de seis meses de duración, los pacientes que recibieron Bretaris Genuair 322 µg dos veces al día experimentaron una mejora clínicamente significativa en la función pulmonar (medida como FEV₁). Los efectos broncodilatadores máximos fueron evidentes desde el día uno y se mantuvieron a lo largo de seis meses. Al cabo de seis meses, la mejora media en el FEV₁ pre-dosis matutino (valle) respecto a placebo fue de 128 ml (IC 95% = 85-170; $p < 0,0001$).

Se realizaron observaciones parecidas en el estudio de tres meses de Bretaris Genuair.

Estado de salud específico de la enfermedad y beneficios sintomáticos

Bretaris Genuair demostró producir mejoras clínicamente significativas en la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea [ITD]) y el estado de salud específico de la enfermedad (evaluado mediante el *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]). En la tabla que aparece a continuación se muestra el alivio sintomático obtenido tras 6 meses de tratamiento con Bretaris Genuair.

Variable	Tratamiento		Mejora respecto a placebo	Valor de p
	Bretaris Genuair	Placebo		
ITD				
Porcentaje de pacientes que lograron una DMCI ^a	56,9	45,5	1,68 ^c de aumento de la probabilidad	0,004
Cambio medio respecto al inicio	1,9	0,9	1,0 unidades	<0,001
SGRQ				
Porcentaje de pacientes que lograron una DMCI ^b	57,3	41,0	1,87 ^c de aumento de la probabilidad	<0,001
Cambio medio respecto al inicio	-7,4	-2,8	-4,6 unidades	<0,0001

a Diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) de al menos 1 unidad en el ITD.

b DMCI de al menos -4 unidades en el SGRQ.

c Razón de probabilidades, aumento en la probabilidad de lograr una DMCI en comparación con placebo.

Los pacientes tratados con Bretaris Genuair necesitaron menos medicación de rescate que los pacientes que recibieron placebo (una reducción de 0,95 inhalaciones al día a los seis meses [$p = 0,005$]). Bretaris Genuair también mejoró los síntomas diarios de EPOC (disnea, tos y producción de esputo) y los síntomas nocturnos y matutinos.

El análisis conjunto de la eficacia de los estudios controlados con placebo de seis y tres meses de duración demostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de exacerbaciones de moderadas a graves (que precisaron tratamiento con antibióticos o corticosteroides o que requirieron hospitalización) con aclidinio 322 µg dos veces al día en comparación con placebo (tasa por paciente por año: 0,31 frente a 0,44 respectivamente; $p = 0,0149$).

Ensayo de seguridad y eficacia a largo plazo hasta 3 años

El efecto del bromuro de aclidinio sobre la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en 3.630 pacientes adultos de entre 40 y 91 años de edad con EPOC moderada a muy grave, que recibieron tratamiento hasta 36 meses. El 58,7% eran hombres y el 90,7% caucásicos, con un FEV1 posbroncodilatador medio del 47,9% del valor predicho y un CAT medio (Test de evaluación de EPOC, COPD Assessment Test) de 20,7. Todos los pacientes tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares y/o factores de riesgo cardiovasculares significativos. El 59,8% de los pacientes tuvieron al menos una exacerbación de la EPOC en los últimos 12 meses desde la visita de selección. Aproximadamente el 48% de los pacientes incluidos tenía antecedentes de al menos 1 evento cardiovascular previo documentado; enfermedad cerebrovascular (13,1%), enfermedad de las arterias coronarias (35,4%), enfermedad vascular periférica o antecedentes de claudicación (13,6%).

El estudio tenía un diseño orientado a los eventos y se terminó una vez que se observaron los suficientes eventos MACE para el análisis primario de seguridad. Los pacientes finalizaron el tratamiento si presentaron algún evento MACE y entraron en el período de seguimiento postratamiento durante el estudio. El 70,7% de los pacientes completaron el estudio de acuerdo con la evaluación del investigador. La mediana del tiempo de tratamiento durante el primer año tanto en el grupo de Bretaris Genuair como el de placebo fue de 1,1 y 1 año, respectivamente. La mediana del

tiempo en el estudio en los grupos de Bretaris Genuair y placebo fue de aproximadamente 1,4 y 1,3 años, respectivamente.

La variable primaria de seguridad fue el tiempo hasta la primera aparición del MACE, definido como cualquiera de los siguientes eventos adjudicados: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal (IM) o accidente cerebrovascular isquémico no fatal. La frecuencia de pacientes con al menos un MACE fue de 3,85% frente al 4,23% de pacientes en los grupos aclidinio y placebo, respectivamente. Bretaris Genuair no aumentó el riesgo de MACE en pacientes con EPOC comparado con placebo cuando se añaden al tratamiento de base actual (cociente de riesgos (CR) 0,89; 95% IC: 0,64, 1,23). El límite superior del intervalo de confianza excluía un margen de riesgo predefinido de 1,8.

La tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC por paciente y año durante el primer año de tratamiento se evaluó como la variable principal de eficacia en el estudio. Los pacientes tratados con Bretaris Genuair mostraron una reducción estadísticamente significativa del 22% en comparación con placebo (razón de tasas[RT] 0,78); 95% IC: 0,68 a 0,89; $p<0,001$). Además, Bretaris Genuair mostró una reducción estadísticamente significativa del 35% en la tasa de hospitalizaciones debido a exacerbaciones de la EPOC durante el tratamiento en el primer año en comparación con placebo (RT 0,65; 95% IC: 0,48 a 0,89; $p=0,006$).

El grupo de Bretaris Genuair mostró un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave durante el tratamiento en comparación con el grupo de placebo. Los pacientes del grupo de bromuro de aclidinio tuvieron una reducción relativa del 18% del riesgo de una exacerbación (CR 0,82; 95% IC : [0,73 a 0,92]; $p<0,001$).

Tolerancia al ejercicio

En un estudio clínico cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y de tres semanas de duración Bretaris Genuair se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en el tiempo de resistencia al ejercicio en comparación con placebo de 58 segundos (95 % IC=9-108; $p=0,021$; valor anterior al tratamiento: 486 segundos). Bretaris Genuair redujo de manera estadísticamente significativa la hiperinsuflación pulmonar en reposo (capacidad funcional residual [CFR]=0,197 L [95 % IC=0,321, 0,072; $p=0,002$]; volumen residual [VR]=0,238 L [95 % IC=0,396, 0,079; $p=0,004$]), también mejoró la capacidad inspiratoria (en 0,078 L; 95 % IC=0,01, 0,145; $p=0,025$) y redujo la disnea durante el ejercicio (escala de Borg) (en 0,63 unidades de Borg; 95 % IC=1,11, 0,14; $p=0,012$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Bretaris Genuair en los diferentes grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El bromuro de aclidinio se absorbe rápidamente del pulmón y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los cinco minutos después de la inhalación en los sujetos sanos, y normalmente a los 15 primeros minutos en los pacientes con EPOC. La fracción de la dosis inhalada que llega a la circulación sistémica en forma de aclidinio inalterado es muy pequeña, inferior al 5%.

Las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario alcanzadas tras la inhalación de 400 µg de bromuro de aclidinio en forma de polvo seco por pacientes con EPOC fueron aproximadamente de 224 pg/ml. La concentración plasmática en el estado estacionario se alcanzó a los siete días tras una administración de dos veces al día.

Distribución

La deposición pulmonar total del bromuro de aclidinio inhalado mediante el inhalador Genuair fue aproximadamente del 30% de media de la dosis medida.

La unión a las proteínas plasmáticas del bromuro de aclidinio determinada *in vitro* corresponde muy probablemente a la unión a las proteínas de los metabolitos debido a la rápida hidrólisis del bromuro de aclidinio en el plasma; la unión a las proteínas plasmáticas fue del 87% para el metabolito del ácido carboxílico y del 15% para el metabolito de alcohol. La principal proteína plasmática que se une al bromuro de aclidinio es la albúmina.

Biotransformación

El bromuro de aclidinio se hidroliza rápida y ampliamente en sus derivados de alcohol y ácido carboxílico, farmacológicamente inactivos. La hidrólisis se produce tanto por vía química (no enzimática) como enzimática a través de las esterasas siendo la butirilcolinesterasa la principal esterasa humana que interviene en la hidrólisis. La concentración plasmática del metabolito ácido es aproximadamente 100 veces superior a la del metabolito alcohol y a la del principio activo inalterado después de la inhalación.

La baja biodisponibilidad absoluta del bromuro de aclidinio inhalado (< 5%) se debe al hecho de que el bromuro de aclidinio experimenta una amplia hidrólisis sistémica y presistémica cuando se deposita en el pulmón o se traga.

La biotransformación a través de las enzimas del CYP450 desempeña un papel menor en la eliminación metabólica total del bromuro de aclidinio.

Los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que el bromuro de aclidinio a dosis terapéuticas o sus metabolitos no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni tampoco inhiben las esterasas (carboxilesterasa, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa). Los estudios *in vitro* han mostrado que ni el bromuro de aclidinio ni sus metabolitos son sustratos o inhibidores de la glicoproteína P.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal y semivida efectiva del bromuro de aclidinio son de 14 y 10 horas respectivamente, tras la inhalación de 400 µg dos veces al día en pacientes con EPOC.

Tras la administración intravenosa de 400 µg de bromuro de aclidinio radiomarcado a sujetos sanos, se excretó aproximadamente el 1% de la dosis en forma de bromuro de aclidinio inalterado en la orina. Se eliminó hasta el 65% de la dosis en forma de metabolitos en la orina, y hasta el 33% en forma de metabolitos en las heces.

Tras la inhalación de 200 µg y 400 µg de bromuro de aclidinio por sujetos sanos o pacientes con EPOC, la excreción urinaria de aclidinio inalterado fue muy baja, de aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada, lo que indica que el aclaramiento renal desempeña un papel menor en la eliminación total del aclidinio del plasma.

Linealidad/No linealidad

El bromuro de aclidinio demostró cinética lineal y una farmacocinética independiente del tiempo en el rango terapéutico.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Las propiedades farmacocinéticas del bromuro de aclidinio en los pacientes con EPOC moderada a grave son similares en los pacientes de 40-59 años de edad y en los pacientes ≥ 70 años. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con EPOC de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el bromuro de aclidinio se metaboliza principalmente por hidrólisis química y enzimática en el plasma, es muy improbable que la disfunción hepática altere su exposición sistémica. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con EPOC con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se observaron diferencias farmacocinéticas significativas entre los sujetos con función renal normal y los sujetos con insuficiencia renal. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis ni realizar controles adicionales en los pacientes con EPOC con insuficiencia renal.

Raza

En pacientes japoneses y caucásicos se ha observado que, después de inhalaciones repetidas, la exposición sistémica a bromuro de aclidinio es similar.

Relación farmacocinética/farmacodinamia

Dado que el bromuro de aclidinio actúa localmente en los pulmones y se hidroliza con rapidez en el plasma, no hay ninguna relación directa entre la farmacocinética y la farmacodinamia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos en exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana en lo que respecta a los parámetros cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca en perros), toxicidad reproductiva (efectos fetotóxicos) y fertilidad (ligeros descensos en la tasa de concepción, el número de cuerpos lúteos y las pérdidas pre- y post-implantación), indicando poca relevancia para su uso clínico.

La baja toxicidad observada en los estudios no clínicos de toxicidad se debe en parte al rápido metabolismo del bromuro de aclidinio en el plasma y a la ausencia de actividad farmacológica significativa de los metabolitos principales. En estos estudios, los márgenes de seguridad para la exposición sistémica en humanos tratados con 400 µg dos veces al día a niveles de efecto adverso no observable estuvieron en un rango entre 7 y 73 veces superiores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Usar en los 90 días posteriores a la apertura de la bolsa.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el inhalador dentro de la bolsa hasta que se inicie el tratamiento.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El dispositivo de inhalación es un dispositivo multicomponente compuesto de policarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polioximetileno, poliéster-butileno-tereftalato, polipropileno, poliestireno y acero inoxidable. Es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color verde. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color verde. El inhalador se proporciona en una bolsa de plástico laminado, situada dentro de un envase de cartón.

Envase que contiene 1 inhalador con 30 dosis.

Envase que contiene 1 inhalador con 60 dosis.

Envase que contiene 3 inhaladores con 60 dosis cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso

Cómo empezar

Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a usar el medicamento

Familiarícese con las partes de su inhalador Genuair

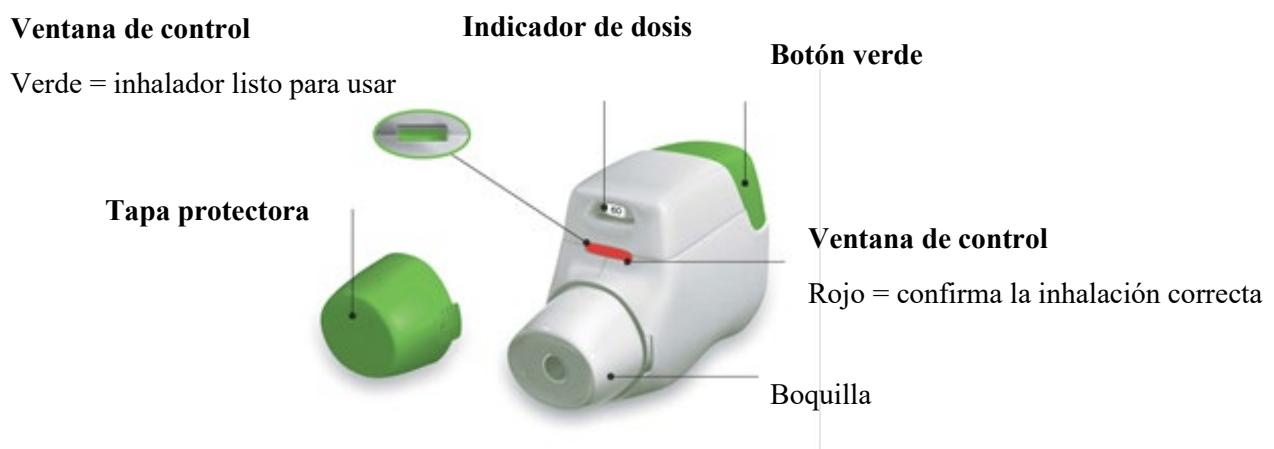


Figura A

Antes de usar:

- Antes del primer uso, abra la bolsa cerrada y extraiga el inhalador. Deshágase de la bolsa.
- No pulse el botón verde hasta que esté preparado para inhalar una dosis.
- Retire la tapa presionando ligeramente las flechas que aparecen a cada lado (Figura B).

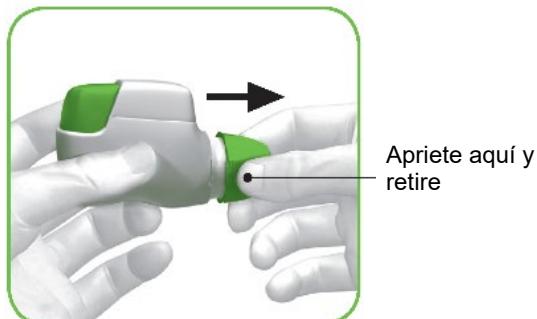


Figura B

PASO 1: Prepare su dosis

- 1.1 Revise la abertura de la boquilla y asegúrese de que nada lo esté bloqueando (Figura C).
- 1.2 Revise la ventana de control (debe estar en rojo, Figura C).

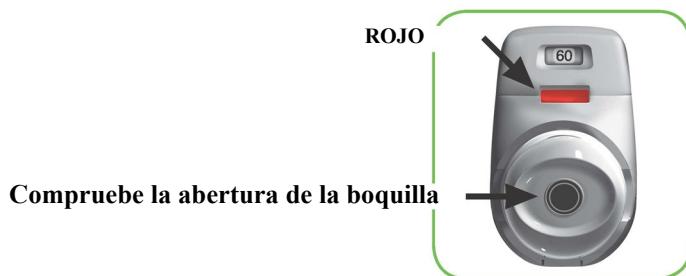


Figura C

- 1.3 Sostenga el inhalador horizontalmente con la boquilla orientada hacia usted y el botón verde en la parte superior (Figura D).



Figura D

- 1.4 Pulse el botón verde hacia abajo y hasta el final para cargar su dosis (Figura E).

Cuando pulse el botón verde hacia abajo y hasta el final la ventana de control cambiará de rojo a verde.

Asegúrese de que el botón verde quede arriba. **No lo incline.**

1.5 Suelte el botón verde (Figura F).

Asegúrese de soltar el botón para que el inhalador pueda funcionar correctamente.



Figura E



Figura F

Deténgase y Compruebe:

1.6 Asegúrese de que la ventana de control ahora es verde (Figura G).

Su medicamento está listo para ser inhalado.

Vaya al “PASO 2: Inhale su medicamento”.



Figura G

Qué hacer si la ventana de control sigue en rojo después de presionar el botón (Figura H).



Figura H

La dosis no está preparada. **Vuelva al “PASO 1 Prepare su dosis” y repita los pasos del 1.1 al 1.6.**

PASO 2: Inhale su medicamento

Lea completos los pasos del 2.1 al 2.7 antes de usar. No lo incline.

2.1 Mantenga el inhalador alejado de la boca y **suelte todo el aire por completo**. Nunca exhale dentro del inhalador (Figura I).

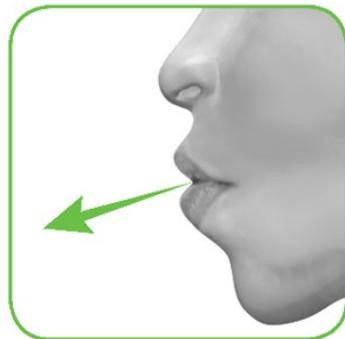


Figura I

2.2 Mantenga la cabeza erguida, coloque la boquilla entre los labios y ciérrelos con fuerza alrededor de la boquilla (Figura J).

No mantenga el botón verde pulsado mientras inhala.



Figura J

- 2.3 Realice una **inspiración fuerte y profunda** por la boca. Siga inspirando el mayor tiempo posible.

Un “clic” le hará saber que usted ha realizado la inhalación correctamente. Siga inhalando el mayor tiempo posible después de escuchar el “clic”. Puede que algunos pacientes no oigan el “clic”. Use la ventana de control para asegurarse de que ha inhalado correctamente.

- 2.4 Retire el inhalador de su boca.
- 2.5 Contenga la respiración el mayor tiempo posible.
- 2.6 Suelte el aire lentamente lejos del inhalador.

Algunos pacientes pueden experimentar una sensación arenosa en la boca, o un sabor ligeramente dulce o amargo. No inhale una dosis extra si no nota ningún sabor o no siente nada después de inhalar.

Deténgase y Compruebe:

- 2.7 Asegúrese de que la ventana de control es ahora roja (Figura K). Esto significa que ha inhalado su medicamento correctamente.



Figura K

Qué hacer si la ventana de control sigue en verde después de realizar la inhalación (Figura L).



Figura L

Esto significa que no ha inhalado su medicamento correctamente. **Vuelva al “PASO 2 Inhale su medicamento” y repita los pasos del 2.1 al 2.7.**

Si la ventana de control sigue sin cambiar a rojo, puede que haya olvidado soltar el botón verde antes de inhalar, o que no haya inhalado lo suficientemente fuerte. Si le ocurre esto, pruebe otra vez. Asegúrese de haber soltado el botón verde y de que ha exhalado completamente. Después realice una inhalación fuerte y profunda a través de la boquilla.

Por favor, contacte con su médico si la ventana de control sigue en verde después de varios intentos.

Vuelva a colocar la tapa protectora en la boquilla después de cada uso (Figura M), para evitar la contaminación del inhalador con polvo u otros materiales. Debe desechar su inhalador si pierde la tapa.

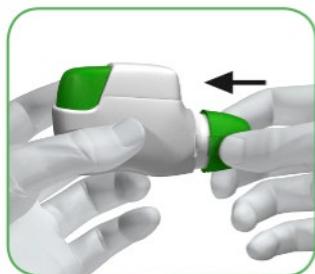


Figura M

Información adicional

¿Qué debe hacer si accidentalmente carga una dosis?

Guarde su inhalador con la tapa protectora en su lugar hasta que sea el momento de inhalar su medicamento, luego retire la tapa y empiece en el paso 1.6.

¿Cómo funciona el indicador de dosis?

- El indicador de dosis muestra el número total de dosis que quedan en el inhalador (Figura N).
- En el primer uso, cada inhalador contiene al menos 60 o 30 dosis, dependiendo del tamaño de envase.
- Cada vez que se carga una dosis al apretar el botón verde, el indicador de dosis se mueve ligeramente hacia el siguiente número (50, 40, 30, 20, 10 o 0).

¿Cuándo debe obtener un inhalador nuevo?

Debe obtener un inhalador nuevo:

- Si su inhalador parece que está dañado o pierde la tapa, o
- Cuando aparece una banda a rayas rojas en el indicador de dosis, esto significa que se está acercando a la última dosis (Figura N), o
- Si su inhalador está vacío (Figura O).

El indicador de dosis se mueve lentamente de 60 a 0: 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figura N

¿Cómo saber si su inhalador está vacío?

Cuando el botón verde no recupera completamente su posición superior y queda bloqueado en una posición media, ha alcanzado la última dosis (Figura O). Aun cuando el botón verde esté bloqueado, puede seguir inhalando la última dosis. Despues de eso, el inhalador no puede volver a utilizarse y debe empezar a usar un nuevo inhalador.



Figura O

¿Cómo debe limpiar el inhalador?

NUNCA use agua para limpiar el inhalador ya que podría dañar su medicamento.

Si usted desea limpiar su inhalador, simplemente limpie la parte exterior de la boquilla con un paño seco o una toalla de papel.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/julio/2012

Fecha de la última renovación: 20/abril/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPsS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPsS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bretaris Genuair 322 microgramos polvo para inhalación
aclidinio (bromuro de aclidinio)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 375 microgramos de bromuro de aclidinio equivalente a 322 microgramos de aclidinio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Lactosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 inhalador que contiene 30 dosis
1 inhalador que contiene 60 dosis
3 inhaladores que contienen 60 dosis cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Usar en los 90 días posteriores a la apertura de la bolsa

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el inhalador Genuair dentro de la bolsa hasta que se inicie el tratamiento.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Países Bajos

Covis (logotipo Covis)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/781/001 30 dosis
EU/1/12/781/002 60 dosis
EU/1/12/781/003 3 inhaladores que contienen 60 dosis cada uno

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bretaris genuair

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del inhalador

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Bretaris Genuair 322 mcg polvo para inhalación
aclidinio (bromuro de aclidinio)
Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar en los 90 días posteriores a la apertura de la bolsa.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 dosis
60 dosis

6. OTROS

Covis (logotipo Covis)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Bretaris Genuair 322 microgramos polvo para inhalación aclidinio (bromuro de aclidinio)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Bretaris Genuair y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bretaris Genuair
3. Cómo usar Bretaris Genuair
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bretaris Genuair
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso

1. Qué es Bretaris Genuair y para qué se utiliza

Qué es Bretaris Genuair

El principio activo de Bretaris Genuair es el bromuro de aclidinio que pertenece a una clase de medicamentos denominados broncodilatadores. Los broncodilatadores relajan las vías respiratorias y ayudan a mantener abiertos los bronquiolos. Bretaris Genuair es un inhalador de polvo seco que usa su respiración para administrar el medicamento directamente en los pulmones. Esto facilita la respiración de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Para qué se utiliza Bretaris Genuair

Bretaris Genuair está indicado para ayudar a abrir las vías respiratorias y aliviar los síntomas de la EPOC, una enfermedad pulmonar grave de larga evolución que se caracteriza por la dificultad para respirar. El uso regular de Bretaris Genuair puede ayudarle cuando experimenta dificultad continua para respirar debido a la enfermedad para ayudar a minimizar los efectos de la enfermedad en su vida diaria y reducir el número de brotes (el empeoramiento de los síntomas de EPOC durante varios días).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bretaris Genuair

No use Bretaris Genuair:

- si es alérgico al bromuro de aclidinio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Bretaris Genuair:

- si tiene problemas cardíacos;
- si ve halos en torno a las luces o imágenes en color (glaucoma);
- si tiene hipertrofia de próstata, problemas al orinar o una obstrucción en su vejiga.

Bretaris Genuair está indicado para el tratamiento de mantenimiento y no debe emplearse para tratar un ataque repentino de dificultad para respirar o pitos (sibilancias). Si los síntomas de la EPOC

(dificultad para respirar, pitos o la tos) no mejoran o empeoran debe consultar con su médico lo antes posible.

La sequedad de boca, que se ha observado con los medicamentos como Bretaris Genuair, puede asociarse con caries dental después del uso del medicamento durante un periodo prolongado. Por lo tanto, acuérdese de cuidar su higiene bucal.

Deje de utilizar Bretaris Genuair y busque ayuda médica inmediatamente si:

- nota opresión en el pecho, tos, pitos o dificultad para respirar inmediatamente después de utilizar este medicamento. Pueden ser signos de un trastorno denominado broncoespasmo.

Niños y adolescentes

Bretaris Genuair no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso de Bretaris Genuair con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si ha utilizado o está utilizando medicamentos similares para problemas respiratorios, como medicamentos que contienen tiotropio, ipratropio. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico. No se recomienda el uso de Bretaris Genuair con estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar Bretaris Genuair si está embarazada o en periodo de lactancia a menos que se lo haya recomendado su médico.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Bretaris Genuair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Este medicamento puede producir dolor de cabeza, mareo o visión borrosa. Si experimenta cualquiera de estas reacciones adversas no conduzca ni utilice máquinas hasta que haya desaparecido su dolor de cabeza, la sensación de mareo haya pasado y se haya normalizado su visión.

Bretaris Genuair contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo usar Bretaris Genuair

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es una inhalación dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Los efectos de Bretaris Genuair duran 12 horas, por lo tanto, debe intentar utilizar el inhalador Bretaris Genuair a la misma hora todas las mañanas y noches. Esto garantiza que siempre haya suficiente medicamento en su cuerpo para ayudarle a respirar más fácilmente durante todo el día y toda la noche. Esto también le ayudará a acordarse que debe utilizarlo.

La dosis recomendada puede utilizarse en pacientes de edad avanzada y en pacientes con problemas de riñón o hígado. No es necesario ajustar la dosis.

La EPOC es una enfermedad de larga evolución, por lo tanto, se recomienda el uso de Bretaris Genuair cada día, dos veces al día y no sólo cuando se tengan problemas para respirar u otros síntomas de EPOC.

Vía de administración

Este medicamento es para uso por vía inhalatoria.

Consulte las Instrucciones de Uso para saber cómo utilizar el inhalador Genuair. En caso de duda sobre cómo usar Bretaris Genuair, consulte a su médico o farmacéutico.

Puede utilizar Bretaris en cualquier momento, antes o después de las comidas o bebidas.

Si usa más Bretaris Genuair del que debe

Si cree que ha usado más Bretaris Genuair del que debe, consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó usar Bretaris Genuair

Si olvida una dosis de Bretaris Genuair, inhale la dosis en cuanto se acuerde. Sin embargo, si falta poco para la hora de la siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada.

No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Bretaris Genuair

Este medicamento es para un tratamiento de larga duración. Si desea interrumpir el tratamiento, consulte primero a su médico, ya que sus síntomas pueden empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bretaris Genuair puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En raras ocasiones, pueden producirse reacciones alérgicas (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes). Suspenda el uso del medicamento y póngase inmediatamente en contacto con su médico si experimenta una hinchazón en la cara, en la garganta, en los labios o en la lengua (con o sin dificultad para respirar o para tragar), mareos o desmayos, ritmo cardíaco acelerado o si aparece hinchazón grave con picor en la piel (habones), ya que pueden ser síntomas de una reacción alérgica.

Al utilizar Bretaris Genuair pueden producirse los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Dolor de cabeza
- Inflamación de los senos paranasales (sinusitis)
- Resfriado común (nasofaringitis)
- Tos
- Diarrea
- Náuseas

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Mareo
- Sequedad de boca
- Inflamación de la boca (estomatitis)
- Ronquera (disfonía)
- Aumento del ritmo cardíaco (taquicardia)
- Sensación de que el corazón late con fuerza (palpitaciones)
- Latido cardíaco anormal o irregular (arritmias cardíacas)
- Dificultad para orinar (retención urinaria)
- Visión borrosa
- Erupción
- Prurito en la piel

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bretaris Genuair

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del inhalador y el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Mantener el inhalador Genuair dentro de la bolsa hasta que se inicie el tratamiento.

Usar en los 90 días posteriores a la apertura de la bolsa.

No utilice Bretaris Genuair si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Una vez que haya utilizado la última dosis, el inhalador debe desecharse. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bretaris Genuair

- El principio activo es bromuro de aclidinio. Cada dosis liberada contiene 375 microgramos de bromuro de aclidinio equivalente a 322 microgramos de aclidinio.
- El otro componente es lactosa monohidrato (ver sección 2 “Bretaris Genuair contiene lactosa”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Bretaris Genuair es un polvo blanco o casi blanco.

El dispositivo inhalador Genuair es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color verde. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color verde. Se proporciona en una bolsa de plástico.

Tamaños de envase proporcionados:

Envase que contiene 1 inhalador con 30 dosis.

Envase que contiene 1 inhalador con 60 dosis.

Envase que contiene 3 inhaladores con 60 dosis cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Covis Pharma Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Países Bajos

Responsable de la fabricación

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Covis Pharma Europe B.V.
Tél/Tel: 80013067

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
тел.: +359 2 454 09 50

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Danmark
Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Deutschland
Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: +49 (0) 3031196978

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España
Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Lietuva
UAB “BERLIN CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947

Luxembourg/Luxemburg
Covis Pharma Europe B.V.
Tél/Tel: 80024119

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Malta
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Nederland
Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Norge
Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska
Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România
Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Italia

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5165551

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Covis Pharma Europe B.V.
Puh/Tel: 0800413687

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones de uso

Esta sección contiene información sobre cómo usar su inhalador Genuair. Es importante que lea esta información, ya que Genuair puede funcionar de forma diferente a los inhaladores que ha utilizado anteriormente. Si tiene alguna pregunta sobre cómo usar su inhalador, solicite ayuda a su médico, farmacéutico o enfermero.

Las instrucciones de uso se dividen en las siguientes secciones:

- Como empezar
- Paso 1: prepare su dosis
- Paso 2: Inhale su medicamento
- Información adicional

Cómo empezar

Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a usar el medicamento

Familiarícese con las partes de su inhalador Genuair

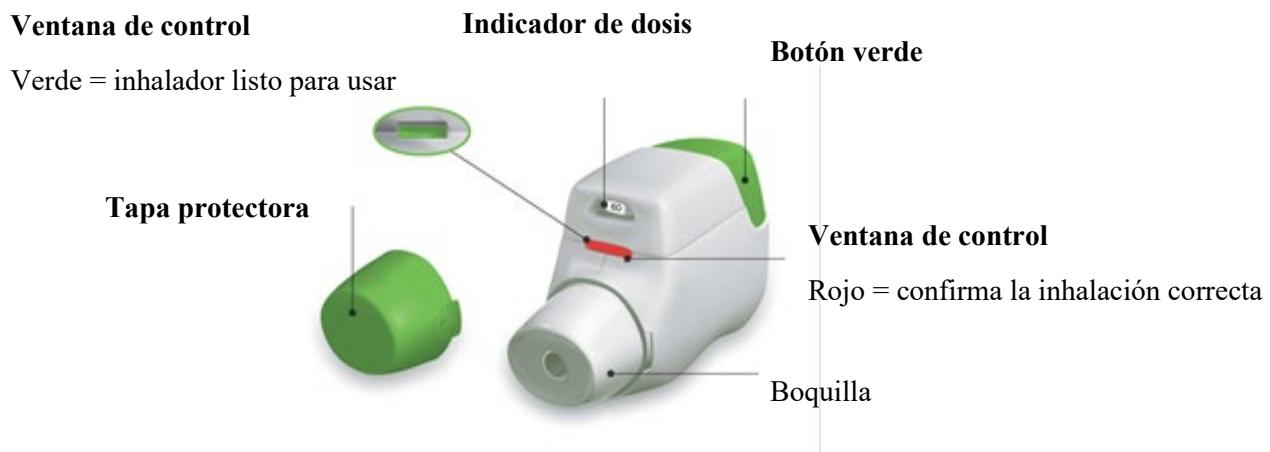


Figura A

Antes de usar:

- Antes del primer uso, abra la bolsa cerrada y extraiga el inhalador. Deshágase de la bolsa.
- No pulse el botón verde hasta que esté preparado para inhalar una dosis.
- Retire la tapa presionando ligeramente las flechas que aparecen a cada lado (Figura B).

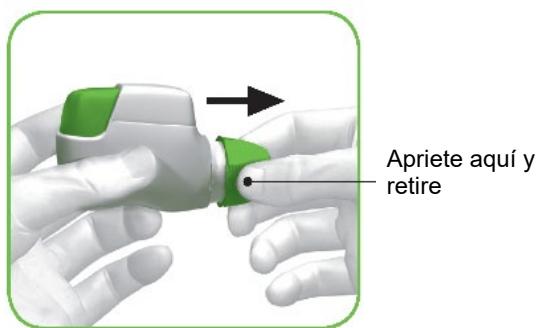


Figura B

PASO 1: Prepare su dosis

1.1. Revise la abertura de la boquilla y asegúrese de que nada lo esté bloqueando (Figura C).

1.2. Revise la ventana de control (debe estar en rojo, Figura C).

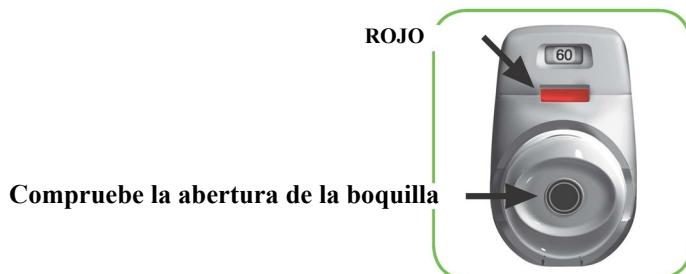


Figura C

1.3. Sostenga el inhalador horizontalmente con la boquilla orientada hacia usted y el botón verde en la parte superior (Figura D).



Figura D

1.4. Pulse el botón verde hacia abajo y hasta el final para cargar su dosis (Figura E).

Cuando pulse el botón verde hacia abajo y hasta el final la ventana de control cambiará de rojo a verde.

Asegúrese de que el botón verde quede arriba. **No lo incline.**

1.5. Suelte el botón verde (Figura F).

Asegúrese de soltar el botón para que el inhalador pueda funcionar correctamente



Figura E



Figura F

Deténgase y compruebe:

1.6. Asegúrese de que la ventana de control ahora es verde (Figura G).

Su medicamento está listo para ser inhalado.

Vaya al “PASO 2: Inhale su medicamento”.



Figura G

Qué hacer si la ventana de control sigue en rojo después de presionar el botón (Figura H).



Figura H

La dosis no está preparada. **Vuelva al “PASO 1 Prepare su dosis” y repita los pasos del 1.1 al 1.6.**

PASO 2: Inhale su medicamento

Llea completos los pasos del 2.1 al 2.7 antes de usar. No lo incline.

2.1 Mantenga el inhalador alejado de la boca y **suelte todo el aire por completo**. Nunca expulse el aire dentro del inhalador (Figura I).



Figura I

2.2 Mantenga la cabeza erguida, coloque la boquilla entre los labios y ciérrelos con fuerza alrededor de la boquilla (Figura J).

No mantenga el botón verde pulsado mientras inhala.



Figura J

2.3 Realice una **inspiración fuerte y profunda** por la boca. Siga inspirando el mayor tiempo posible.

Un “clic” le hará saber que usted ha realizado la inhalación correctamente. Siga inhalando el mayor tiempo posible después de escuchar el “clic”. Puede que algunos pacientes no oigan el “clic”. Use la ventana de control para asegurarse de que ha inhalado correctamente.

2.4 Retire el inhalador de su boca.

2.5 Contenga la respiración el mayor tiempo posible.

2.6 Suelte el aire lentamente lejos del inhalador.

Algunos pacientes pueden experimentar una sensación arenosa en la boca, o un sabor ligeramente dulce o amargo. No inhale una dosis extra si no nota ningún sabor o no siente nada después de inhalar.

Deténgase y compruebe:

2.7 Asegúrese de que la ventana de control es ahora roja (Figura K). Esto significa que ha inhalado su medicamento correctamente.



Figura K

Qué hacer si la ventana de control sigue en verde después de realizar la inhalación (Figura L).



Figura L

Esto significa que no ha inhalado su medicamento correctamente. **Vuelva al “PASO 2 Inhale su medicamento” y repita los pasos del 2.1 al 2.7.**

Si la ventana de control sigue sin cambiar a rojo, puede que haya olvidado soltar el botón verde antes de inhalar, o que no haya inhalado lo suficientemente fuerte. Si le ocurre esto, pruebe otra vez. Asegúrese de haber soltado el botón verde y de que ha soltado todo el aire por completo. Después realice una inhalación fuerte y profunda a través de la boquilla.

Por favor, contacte con su médico si la ventana de control sigue en verde después de varios intentos.

Vuelva a colocar la tapa protectora en la boquilla después de cada uso (Figura M), para evitar la contaminación del inhalador con polvo u otros materiales. Debe desechar su inhalador si pierde la tapa.

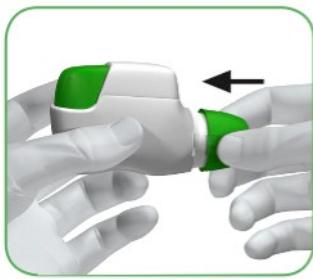


Figura M

Información adicional

¿Qué debe hacer si accidentalmente carga una dosis?

Guarde su inhalador con la tapa protectora en su lugar hasta que sea el momento de inhalar su medicamento, luego retire la tapa y empiece en el paso 1.6.

¿Cómo funciona el indicador de dosis?

- El indicador de dosis muestra el número total de dosis que quedan en el inhalador (Figura N).
- En el primer uso, cada inhalador contiene al menos 60 o 30 dosis, dependiendo del tamaño de envase.
- Cada vez que se carga una dosis al apretar el botón verde, el indicador de dosis se mueve ligeramente hacia el siguiente número (50, 40, 30, 20, 10 o 0).
-

¿Cuándo debe obtener un inhalador nuevo?:

Debe obtener un inhalador nuevo:

- Si su inhalador parece que está dañado o pierde la tapa, o
- Cuando aparece una banda a rayas rojas en el indicador de dosis, esto significa que se está acercando a la última dosis (Figura N), o
- Si su inhalador está vacío (Figura O).

El indicador de dosis se mueve lentamente de 60 a 0: 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figura N

¿Cómo saber si su inhalador está vacío?:

Cuando el botón verde no recupera completamente su posición superior y queda bloqueado en una posición media, ha alcanzado la última dosis (Figura O). Aun cuando el botón verde esté bloqueado, puede seguir inhalando la última dosis. Después de eso, el inhalador no puede volver a utilizarse y debe empezar a usar un nuevo inhalador.



Figura O

¿Cómo debe limpiar el inhalador?

NUNCA use agua para limpiar el inhalador ya que podría dañar su medicamento.

Si usted desea limpiar su inhalador, simplemente limpie la parte exterior de la boquilla con un paño seco o una toalla de papel.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe final del estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) impuesto de tipo observacional para el medicamento o medicamentos mencionado(s) anteriormente, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Los resultados del estudio muestran que aclidinio aumenta el riesgo de arritmia cardíaca y fibrilación auricular en comparación con los agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (ABAP) y otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada (AMAP). Asimismo, los resultados también muestran que la combinación a dosis fijas de aclidinio/formoterol aumenta el riesgo de arritmia cardíaca y fibrilación auricular en comparación con los ABAP y otras combinaciones de ABAP/AMAP. Por lo tanto, en vista de los datos disponibles sobre el informe final del estudio PASS, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto están justificados.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas de los resultados del estudio del medicamento o medicamentos mencionado(s) anteriormente, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de este (estos) medicamento(s) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP considera que se deben modificar las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización del medicamento o medicamentos mencionado(s) anteriormente.