

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimica Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene 396 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 340 microgramos de aclidinio) y 11,8 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. Esto corresponde a una dosis medida de 400 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 343 microgramos de aclidinio) y una dosis medida de 12 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Excipientes con efecto conocido

Cada dosis administrada contiene aproximadamente 11 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 naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una inhalación dos veces al día.

Si se olvida una dosis, la siguiente se debe administrar lo antes posible y la dosis posterior a esta se debe administrar a la hora habitual. No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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 Brimica Genuair en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Los pacientes deben 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.

Antes del primer uso, se debe abrir la bolsa sellada y sacar el inhalador. Se debe tirar a la basura la bolsa y el desecante.

Para instrucciones de uso, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

Brimica Genuair no se debe utilizar para el tratamiento de asma; no se han realizado ensayos clínicos de Brimica Genuair en pacientes con asma.

Broncoespasmo paradójico

No se ha observado broncoespasmo paradójico en los ensayos clínicos de Brimica Genuair a la dosis recomendada. No obstante, se ha observado broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalados. En caso de producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Brimica Genuair y considerar otros tratamientos.

No indicado para el uso en episodios agudos

Brimica Genuair no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

Efectos cardiovasculares

Los pacientes con infarto de miocardio en los seis meses previos, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico en los tres meses previos, intervalo QTc (método de Bazett) por encima de 470 ms u hospitalización en los 12 meses previos debido a insuficiencia cardíaca de las clases funcionales III y IV según la *New York Heart Association* fueron excluidos de los ensayos clínicos, por tanto, Brimica Genuair se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes.

En algunos pacientes, los agonistas β_2 -adrenérgicos pueden causar un aumento de la frecuencia de pulso y la tensión arterial, así como cambios en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, la depresión del segmento ST y la prolongación del intervalo QTc. En caso de producirse tales efectos, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento. Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes o prolongación conocida del intervalo QTc o que hayan sido tratados con medicamentos que afecten al intervalo QTc (ver sección 4.5).

Efectos sistémicos

Brimica Genuair se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que presenten trastornos cardiovasculares graves, trastornos convulsivos, tirototoxicosis y feocromocitoma.

Es posible observar trastornos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con dosis elevadas de agonistas β_2 -adrenérgicos. En ensayos clínicos de fase III, la frecuencia de aumentos considerables de la glucemia con Brimica Genuair fue baja (0,1 %) y similar a la del placebo. La hipopotasemia normalmente es transitoria y no precisa suplemento de potasio. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver exacerbada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver sección 4.5). La hipopotasemia aumenta la susceptibilidad a experimentar arritmias cardíacas.

Debido a su actividad anticolinérgica, Brimica Genuair se debe emplear con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho (aunque el contacto directo del producto con los ojos es muy improbable). La sequedad de boca, que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico, se puede asociar a largo plazo con caries dentales.

Contenido en lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la 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

Medicamentos para la EPOC

No se ha estudiado la administración concomitante de Brimica Genuair y otro medicamento anticolinérgico y/o agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada y, por lo tanto, no se recomienda.

Aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica *in vivo*, Brimica Genuair se ha utilizado de manera concomitante con otros medicamentos para la EPOC, incluidos broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de acción breve, metilxantinas y corticoesteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones farmacológicas.

Tratamientos que disminuyen el potasio

El tratamiento concomitante con derivados de la metilxantina, corticoesteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede exacerbar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos y, por lo tanto, es conveniente extremar la precaución en caso de uso concomitante de estos (ver sección 4.4).

Bloqueantes β -adrenérgicos

Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos. En caso de ser necesario el uso de bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos colirios), es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardio-selectivos, si bien estos también se deben administrar con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas

Brimica Genuair se debe administrar con precaución a pacientes en tratamiento con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc, como inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos. Estos medicamentos pueden potenciar la acción del formoterol, un componente de Brimica Genuair, en el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo mayor de arritmias ventriculares.

Interacciones metabólicas

Los estudios *in vitro* indican que, a dosis terapéuticas, no se prevé que el aclidinio ni sus metabolitos causen interacciones con los fármacos sustratos de la glicoproteína P (P-gp) o con los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas. El formoterol, en concentraciones terapéuticamente relevantes, no inhibe las enzimas CYP450 (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos disponibles sobre la utilización de Brimica Genuair 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 aclidinio y efectos adversos en estudios de reproducción con formoterol en niveles de exposición sistémica muy elevados (ver sección 5.3).

Brimica Genuair solo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia

Se desconoce si aclidinio (y/o sus metabolitos) y formoterol se excretan en la leche materna. Dado que los estudios realizados en ratas han mostrado excreción de pequeñas cantidades de aclidinio (y/o sus metabolitos) y formoterol en la leche, el uso de Brimica Genuair por parte de mujeres lactantes se debe considerar únicamente si el beneficio esperado para la madre es superior al riesgo posible para el niño.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas han revelado una leve reducción de la fertilidad solo con niveles de dosis muy superiores a la dosis máxima de exposición para humanos al aclidinio y el formoterol (ver sección 5.3). No obstante, se considera poco probable que Brimica Genuair administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad de los humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Brimica Genuair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La aparición de visión borrosa o mareo puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con Brimica Genuair y de sus componentes individuales.

Resumen del perfil de seguridad

La experiencia de seguridad de Brimica Genuair comprende la exposición en ensayos clínicos a la dosis terapéutica recomendada durante un periodo máximo de 12 meses, y la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas asociadas con Brimica Genuair fueron similares a las de sus componentes individuales. Debido a que Brimica Genuair contiene aclidinio y formoterol, cabe esperar que el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a Brimica Genuair sean los mismos que los de cada uno de sus componentes.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Brimica Genuair fueron nasofaringitis (7,9 %) y cefalea (6,8 %).

Tabla resumen de las reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de Brimica Genuair se circunscribió a pacientes con EPOC moderada o grave. El número total de pacientes tratados con Brimica Genuair 340 microgramos/12 microgramos fue 1222. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se incluyen a continuación se basan en la tasa de incidencia cruda de reacciones adversas con Brimica Genuair 340 microgramos/12 microgramos, obtenida del análisis conjunto de diversos ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados con placebo de al menos seis meses de duración, o en la experiencia con componentes individuales.

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).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuente
	Infección de las vías urinarias	
	Sinusitis	
	Absceso dental	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Rara
	Angioedema	No conocida
	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Poco frecuente
	Hiper glucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Frecuente
	Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Agitación	Poco frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Mareo	
Temblor	Poco frecuente	
Disgeusia		
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
	QTc prolongado en el ECG	
	Palpitaciones	
	Angina de pecho	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disfonía	Poco frecuente
	Irritación de garganta	

	Broncoespasmo, incluido paradójico	Rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Sequedad bucal	Frecuente
	Estomatitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Elevación de creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre	Frecuente
	Tensión arterial elevada	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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Los datos de sobredosis con Brimica Genuair son limitados. Las dosis elevadas de Brimica Genuair pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos y/o β_2 -adrenérgicos exagerados; los más frecuentes son visión borrosa, sequedad bucal, náuseas, espasmos musculares, temblores, cefalea, palpitaciones e hipertensión.

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Brimica Genuair y se recomienda tratamiento de soporte y sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, código ATC: R03AL05

Mecanismo de acción

Brimica Genuair contiene dos broncodilatadores: aclidinio, que es un antagonista muscarínico de acción prolongada (también denominado anticolinérgico), y formoterol, que es un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada. La combinación de estos principios activos con diferentes mecanismos de acción se traduce en una eficacia aditiva, en comparación con la lograda con cada uno de estos componentes por sí solos. Como consecuencia de la densidad diferencial de los receptores muscarínicos y los receptores β_2 -adrenérgicos en las vías respiratorias centrales y periféricas pulmonares, los antagonistas muscarínicos deberían ser más eficaces en la relajación de las vías respiratorias centrales y los agonistas β_2 -adrenérgicos en la relajación de las vías respiratorias periféricas; la relajación de las vías respiratorias centrales y periféricas con un tratamiento combinado puede contribuir a los efectos beneficiosos de éste en la función pulmonar. A continuación se proporciona información adicional sobre estos dos principios activos.

Aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos, 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. Bromuro de aclidinio inhalado actúa localmente en los pulmones para antagonizar los receptores M_3 en el músculo liso de las vías respiratorias e inducir la broncodilatación. Asimismo, aclidinio ha mostrado que es beneficioso para los pacientes con EPOC en términos de reducción de los síntomas, mejoría del estado de salud específico de la enfermedad, reducción de las tasas de exacerbación y mejoras en la tolerancia al ejercicio. Debido a que el bromuro de aclidinio se hidroliza con rapidez en el plasma, el grado de reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas es bajo.

Formoterol es un potente agonista selectivo de los receptores β_2 -adrenérgicos. La broncodilatación se propicia mediante la relajación directa del músculo liso de las vías respiratorias como consecuencia del aumento de AMP cíclico resultado de la activación de la enzima adenilato ciclasa. Además de mejorar la función pulmonar, también formoterol ha mostrado mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EPOC.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios de eficacia mostraron que Brimica Genuair mejoraba de forma clínicamente significativa la función pulmonar (medida como el volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV_{11}]) a lo largo de 12 horas tras la administración.

En comparación con el placebo, Brimica Genuair demostró un inicio de la acción rápido, en los 5 minutos posteriores a la primera inhalación ($p < 0,0001$). El inicio de la acción de Brimica Genuair era comparable al efecto de formoterol β_2 -agonista 12 microgramos de acción rápida. El efecto broncodilatador máximo (FEV_1 máximo) respecto al inicio fue evidente desde el primer día (304 ml) y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 6 meses (326 ml).

Electrofisiología cardíaca

No se observó que Brimica Genuair tuviera efectos clínicamente relevantes en los parámetros electrocardiográficos (incluido el intervalo QT) en comparación con aclidinio, formoterol y placebo en el marco de diversos ensayos clínicos de fase III de 6 a 12 meses de duración en los que participaron aproximadamente 4000 pacientes con EPOC. Además, tampoco se observaron efectos clínicamente relevantes de Brimica Genuair en el ritmo cardíaco, monitorizado con Holter durante 24 horas, en un subconjunto de 551 pacientes, 114 de los cuales recibieron Brimica Genuair dos veces al día.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico de fase III incluyó aproximadamente a 4000 pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC y constó de dos estudios aleatorizados controlados con placebo y con tratamiento activo de seis meses de duración (ACLIFORM-COPD y AUGMENT), un ensayo clínico de extensión de 6 meses del estudio AUGMENT y un estudio adicional aleatorizado y controlado de 12 meses de duración. Durante estos estudios, se permitió que los pacientes prosiguieran con su tratamiento estable con corticoesteroides inhalados, corticoesteroides orales en dosis bajas, oxigenoterapia (siempre que fuera inferior a 15 h/día) o metilxantinas, así como utilizar salbutamol como medicamento de rescate.

La eficacia se evaluó mediante medidas de la función pulmonar, las variables sintomáticas, 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, Brimica Genuair se asoció a una eficacia sostenida cuando se administraba a lo largo de un periodo de tratamiento de un año sin evidencias de taquifilaxia.

Efectos en la función pulmonar

Brimica Genuair 340/12 microgramos dos veces al día proporcionó de forma constante una mejora clínicamente significativa de la función pulmonar (determinada mediante FEV₁, capacidad vital forzada y capacidad inspiratoria) en comparación con el placebo. En los estudios de fase III, se observaron efectos broncodilatadores clínicamente significativos en el plazo de los 5 minutos posteriores a la administración de la primera dosis y dichos efectos se mantuvieron durante todo el intervalo de dosificación. Este efecto se mantuvo en el tiempo en los estudios de fase III de seis meses y un año de duración.

Tanto el FEV₁ 1 hora después de la dosis como el FEV₁ mínimo (en comparación con aclidinio 400 microgramos y formoterol 12 microgramos, respectivamente) se definieron como criterios de valoración principales en los dos estudios de fase III pivotaes de 6 meses de duración, con el fin de demostrar el efecto broncodilatador del formoterol y el aclidinio en Brimica Genuair, respectivamente.

En el estudio ACLIFORM-COPD, Brimica Genuair mostró mejoras en el FEV₁ 1 hora después de la dosis de 299 ml y 125 ml (ambas p<0,0001) respecto al placebo y el aclidinio, respectivamente, y mejoras en el FEV₁ mínimo de 143 ml y 85 ml (ambas p<0,0001) respecto al placebo y el formoterol, respectivamente. En el estudio AUGMENT, Brimica Genuair mostró mejoras en el FEV₁ 1 hora después de la dosis de 284 ml y 108 ml (ambas p<0,0001) respecto al placebo y el aclidinio, respectivamente, y mejoras en el FEV₁ mínimo de 130 ml (p<0,0001) y 45 ml (p=0,01) respecto al placebo y el formoterol, respectivamente.

Alivio de los síntomas y mejora del estado de salud específico de la enfermedad

Dificultad para respirar y otras variantes sintomáticas:

Brimica Genuair proporcionó mejoras clínicamente significativas en la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea [ITD]) con una mejora de la puntuación focal del ITD a los 6 meses en comparación con el placebo de 1,29 unidades en el estudio ACLIFORM-COPD (p<0,0001) y 1,44 unidades en el estudio AUGMENT (p<0,0001). Los porcentajes de pacientes con mejoras clínicamente significativas en la puntuación focal del ITD (definidas como un aumento de al menos 1 unidad) fueron mayores con Brimica Genuair que con el placebo en ACLIFORM-COPD (el 64,8 % en comparación con el 45,5 %; p<0,001) y en AUGMENT (el 58,1 % en comparación con el 36,6 %; p<0,0001).

El análisis conjunto de estos dos estudios mostró que Brimica Genuair se asoció a mejoras de la puntuación focal del ITD estadísticamente significativas superiores a las de aclidinio (0,4 unidades, p = 0,016) o formoterol (0,5 unidades, p = 0,009). Asimismo, el porcentaje de pacientes tratados con Brimica Genuair que respondió con una mejora clínicamente significativa de la puntuación focal del ITD fue superior al de aclidinio o formoterol (61,9 % frente a 55,7 % y 57,0 %, respectivamente; p = 0,056 y p = 0,100, respectivamente).

Brimica Genuair mejoró los síntomas diarios de la EPOC, tales como “dificultad para respirar”, “síntomas torácicos”, “tos y esputo” (evaluados por la puntuación total de la E-RS) así como los síntomas generales nocturnos y matutinos y los síntomas que limitan la actividad matutina, en comparación con placebo, aclidinio y formoterol, pero las mejoras no siempre fueron estadísticamente significativas. Aclidinio/formoterol no redujo de manera estadísticamente significativa el número medio de despertares nocturnos debidos a la EPOC comparado con placebo o formoterol.

Calidad de vida relacionada con la salud:

Brimica Genuair proporcionó una mejora clínicamente significativa en el estado de salud específico de la enfermedad (evaluado mediante el *St. George's Respiratory Questionnaire*, [SGRQ]) en el estudio AUGMENT, con una mejora en la puntuación total de SGRQ en comparación con el placebo de -4,35 unidades ($p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes en AUGMENT que lograron una mejora clínicamente significativa con respecto al inicio en la puntuación total de SGRQ (definida como una disminución de al menos 4 unidades) fue superior con Brimica Genuair que con el placebo (el 58,2 % comparado con el 38,7 %, respectivamente; $p < 0,001$). En el estudio ACLIFORM-COPD, solo se observó una ligera disminución de la puntuación SGRQ total en comparación con el placebo, debido a una respuesta al placebo inesperadamente elevada ($p = 0,598$) y el porcentaje de pacientes que lograron mejoras clínicamente significativas con respecto al inicio fue del 55,3 % con Brimica Genuair y del 53,2 % con el placebo ($p = 0,669$).

En el análisis conjunto de estos dos estudios Brimica Genuair mostró mejoras de la puntuación SGRQ total superiores a las del formoterol (-1,7 unidades; $p = 0,018$) o el aclidinio (-0,79 unidades; $p = 0,273$). Además, el porcentaje de pacientes tratados con Brimica Genuair que respondió con una mejora clínicamente significativa de la puntuación SGRQ total fue superior al del aclidinio y el formoterol (56,6 % frente a 53,9 % y 52,2 %, respectivamente; $p = 0,603$ y $p = 0,270$, respectivamente).

Reducción de la exacerbación de la EPOC

El análisis de eficacia conjunto de los dos ensayos clínicos de fase III de 6 meses de duración demostró una reducción estadísticamente significativa (del 29 %) en la tasa de exacerbaciones de moderadas a graves (que precisaron tratamiento con antibióticos o corticoesteroides o que requirieron hospitalización) con Brimica Genuair en comparación con placebo (tasa por paciente por año: 0,29 frente a 0,42, respectivamente; $p = 0,036$).

Además, Brimica Genuair prolongó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave en comparación con el placebo (hazard ratio = 0,70; $p = 0,027$).

Uso de medicación de rescate

Brimica Genuair redujo el uso de medicación de rescate a lo largo de 6 meses en comparación con placebo (en 0,9 inhalaciones/día [$p < 0,0001$]), aclidinio (en 0,4 inhalaciones/día [$p < 0,001$]) y formoterol (en 0,2 inhalaciones/día [$p = 0,062$]).

Volumen pulmonar, tolerancia al ejercicio y actividad física

El efecto de Brimica Genuair sobre el volumen pulmonar, la tolerancia al ejercicio y la actividad física fue investigado durante 8 semanas en un estudio clínico paralelo, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con EPOC e hiperinsuflación (capacidad residual funcional (CRF) $> 120\%$).

A las cuatro semanas, el tratamiento con Brimica Genuair implicó una mejoría frente a placebo en cuanto al objetivo primario, el cambio con respecto al valor basal de la CRF pre-dosis matutina (valle), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (-0,125 L; IC 95% = (-0,259; 0,010); $p = 0,069^*$).

Brimica Genuair mostro mejorías a las 2-3 horas en el volumen pulmonar posdosis en comparación con placebo (CRF= -0,366 L [IC 95% = -0,515; -0,216; $p < 0,0001$]; volumen residual (VR)= -0,465 L [IC 95% = -0,648; -0,281; $p < 0,0001$] y capacidad inspiratoria (CI)= 0,293 L [IC 95% = 0,208; 0,378; $p < 0,0001$]).

Brimica Genuair también mostró mejorías en el tiempo de tolerancia al ejercicio en comparación con placebo tras 8 semanas de tratamiento (55 segundos [IC 95% = 5,6; 104,8; p=0,0292]; valor de referencia: 456 segundos).

A las 4 semanas de tratamiento, Brimica Genuair mejoró el número de pasos por día en comparación con placebo (731 pasos/día; IC 95%=279; 1181; p= 0.0016), y redujo el porcentaje de pacientes inactivos (<6000 pasos al día) (40,8% en comparación con 54,5%; p<0,0001). Se observaron mejorías en la puntuación total del test PROactive en pacientes tratados con Brimica Genuair en comparación con placebo (p= 0,0002).

Se añadió un programa de intervención conductual a ambos grupos de tratamiento durante 4 semanas adicionales. El número de pasos/día en el grupo tratado con Brimica Genuair se mantuvo, resultando en un efecto de tratamiento de 510 pasos/día (p= 0.1588) en comparación con el placebo, y una reducción versus placebo en el porcentaje de pacientes inactivos (<6000 pasos al día) (41,5% comparado con 50,4%; p=0.1134).

*Como el criterio de valoración principal no alcanzó significación estadística, todos los valores-p para los criterios de valoración secundarios fueron probados con un nivel de significancia nominal de 0,05, y no se pudo extraer ninguna inferencia estadística formal.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cuando aclidinio y formoterol se administraron en combinación por vía inhalatoria, las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los componentes no mostraron diferencias relevantes con respecto a las propiedades observadas cuando los medicamentos se administran por separado.

Absorción

Después de la inhalación de una dosis única de Brimica Genuair 340/12 microgramos, aclidinio y formoterol se absorbieron rápidamente en el plasma, alcanzando la concentración plasmática máxima 5 minutos después de la inhalación en sujetos sanos y en el plazo de los 24 minutos posteriores a la inhalación en pacientes con EPOC. Las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario de aclidinio y formoterol observadas en pacientes con EPOC tratados con Brimica Genuair dos veces al día durante 5 días se alcanzaron en los 5 minutos posteriores a la inhalación y fueron de 128 pg/ml y 17 pg/ml, respectivamente.

Distribución

La deposición pulmonar total de aclidinio inhalado mediante el inhalador Genuair fue aproximadamente del 30 % de media de la dosis medida. La unión a proteínas plasmáticas de aclidinio determinada *in vitro* muy probablemente corresponde a la unión a proteínas de los metabolitos debida a la rápida hidrólisis de aclidinio en el plasma; la unión a proteínas plasmáticas fue del 87 % para el metabolito de ácido carboxílico y del 15 % para el metabolito de alcohol. La principal proteína plasmática que se une a aclidinio es la albúmina.

La unión a las proteínas plasmáticas de formoterol es del 61 % al 64 % (34 % principalmente a albúmina). No se produce la saturación de los sitios de unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con dosis terapéuticas.

Biotransformación

Acclidinio se hidroliza rápida y ampliamente en sus derivados de alcohol y ácido carboxílico, farmacológicamente inactivos. 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 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 baja biodisponibilidad absoluta de acclidinio inhalado (<5 %) se debe al hecho de que acclidinio experimenta una amplia hidrólisis sistémica y presistémica cuando se deposita en el pulmón o se traga. La biotransformación a través de las enzimas CYP450 desempeña un papel menor en la eliminación metabólica total de acclidinio. Los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que acclidinio en 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 acclidinio ni sus metabolitos son sustratos o inhibidores de la glicoproteína P.

Formoterol se elimina principalmente por vía metabólica. La glucuronidación directa es la vía principal y la O-desmetilación seguida de la conjugación de glucurónidos constituye una vía metabólica adicional. Las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP2A6 del citocromo P450 participan en la O-desmetilación de formoterol. Formoterol no inhibe las enzimas CYP450 en concentraciones terapéuticas relevantes.

Eliminación

Después de la inhalación de Brimica Genuair 340/12 microgramos, con muestreo de plasma de hasta 24 horas después de la dosis, la semivida de eliminación terminal observada osciló de 11 a 33 horas para el bromuro de acclidinio y de 12 a 18 horas para el formoterol.

Las semividas medias efectivas* observadas tanto para el acclidinio como para el formoterol (basadas en el cociente de acumulación) son de aproximadamente 10 horas.

* *Vida media consistente con la acumulación de producto basada en un régimen de dosis conocido.*

Después de la administración intravenosa de acclidinio 400 microgramos radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 1 % de la dosis se excretó en forma de bromuro de acclidinio inalterado en la orina. Hasta un 65 % de la dosis se eliminó en forma de metabolitos en la orina y hasta un 33 % en forma de metabolitos en las heces. Después de la inhalación de acclidinio 200 microgramos y 400 microgramos por parte de sujetos sanos o pacientes con EPOC, la excreción urinaria de acclidinio inalterado fue muy baja, alrededor del 0,1 % de la dosis administrada, lo que indica que el aclaramiento renal desempeña un papel menor en la eliminación total del acclidinio del plasma.

La mayor parte de la dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático, seguido por la eliminación renal. Después de la inhalación, entre un 6 y un 9 % de la dosis de formoterol administrada se excreta inalterada en la orina o en forma de conjugados directos de formoterol.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la combinación acclidinio/formoterol en sujetos de edad avanzada. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos acclidinio y formoterol en las poblaciones de pacientes de edad avanzada, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación acclidinio/formoterol en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se dispone de datos relativos al uso específico de la combinación aclidinio/formoterol en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos aclidinio y formoterol en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación aclidinio/formoterol.

Raza

Después de inhalaciones repetidas de Brimica Genuair 340/12 microgramos, la exposición sistémica del aclidinio y del formoterol, medidos por AUC, es similar en pacientes japoneses y caucásicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran que aclidinio y formoterol tengan 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 efectos de aclidinio en los estudios no clínicos en exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana en lo que respecta a la toxicidad reproductiva (efectos fetotóxicos) y la fertilidad (ligeros descensos en la tasa de concepción, el número de cuerpos lúteos y las pérdidas pre y postimplantación), lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Formoterol mostró una reducción de la fertilidad (pérdidas de implantación) en ratas, así como de la tasa de supervivencia postnatal temprana y del peso al nacer con una exposición sistémica elevada a formoterol. También se ha observado un ligero aumento de la incidencia de liomiomas uterinos en ratas y ratones; un efecto que se considera un efecto de esta clase de fármacos en roedores tras la exposición de larga duración a dosis elevadas de agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos.

Los estudios no clínicos que analizaban los efectos de la combinación aclidinio/formoterol en los parámetros cardiovasculares mostraron valores elevados de la frecuencia cardíaca y arritmias con exposiciones muy por encima de la indicación de exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Estos efectos son respuestas farmacológicas exageradas conocidas observadas con agonistas β_2 -adrenérgicos.

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 60 días posteriores a la apertura de la bolsa.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador Genuair es un dispositivo multicomponente compuesto de plástico (policarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polioximetileno, poliéster-butileno-tereftalato, polipropileno y poliestireno) y acero inoxidable. Es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color naranja. El inhalador se proporciona cerrado en una bolsa protectora de aluminio laminado, que contiene una bolsita de material desecante de gel de sílice, 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.

Ventana de control

Verde = inhalador listo para usar



Antes de usar:

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

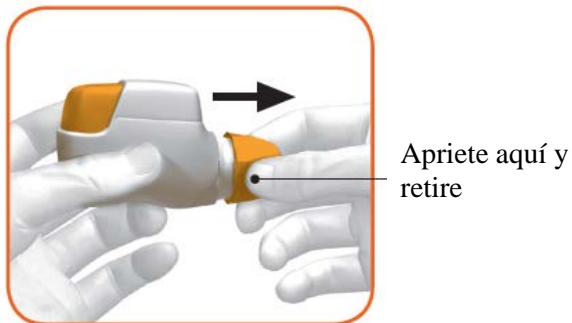


Figura B

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).

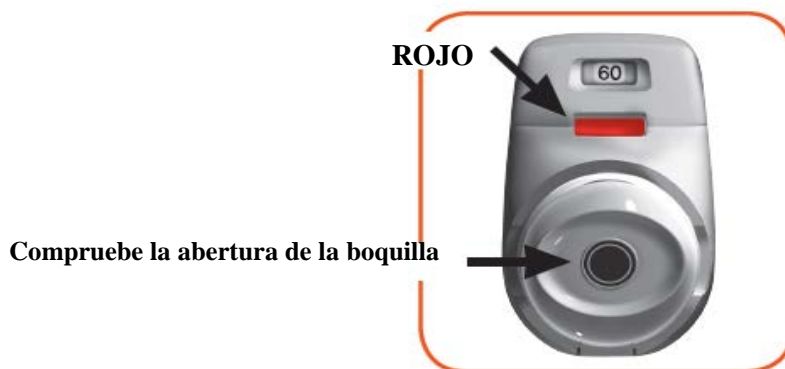


Figura C

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



Figura D

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

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

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

1.5 Suelte el botón naranja (Figura F).

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



Figura E

Deténgase y compruebe:



Figura F

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 naranja pulsado mientras inhala.



Figura J

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

Un “click” le hará saber que usted ha realizado la inhalación correctamente. Siga inhalando el mayor tiempo posible después de escuchar el “click”. Puede que algunos pacientes no oigan el “click”. 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 naranja antes de inhalar, o que no haya inhalado lo suficientemente fuerte. Si le ocurre esto, pruebe otra vez. Asegúrese de haber soltado el botón naranja 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 ó 30 dosis, dependiendo del tamaño de envase.
- Cada vez que se carga una dosis al apretar el botón naranja, el indicador de dosis se mueve ligeramente hacia el siguiente número (50, 40, 30, 20, 10 ó 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 naranja no recupera completamente su posición superior y queda bloqueado en una posición media, ha alcanzado la última dosis (Figura O). Aun cuando el botón naranja 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.

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

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

Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2014
Fecha de la última renovación: 23/agosto/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

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

11. PRESENTACIONES Y PVP

1 inhalador que contiene 60 dosis.

Brimica Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación, 60 dosis –

PVP_{IVA}: 70,25 €

12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

FECHA DE ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO: Diciembre 2022