

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas, pó para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose administrada (a dose libertada pelo bocal do inalador) contém 396 microgramas de brometo de aclidínio (equivalente a 340 microgramas de aclidínio) e 11,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Corresponde a uma dose medida de 400 microgramas de brometo de aclidínio (equivalente a 343 microgramas de aclidínio) e uma dose medida de 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada dose administrada contém aproximadamente 11 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação.

Pó branco ou esbranquiçado num inalador branco com um indicador de dose integrado e um botão de dosagem azul-turquesa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brimica Genuair é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de uma inalação de Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas duas vezes por dia.

Se for omitida uma dose, esta deverá ser tomada assim que for possível e a dose seguinte deverá ser tomada no horário habitual. Não deve tomar-se uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida.

População idosa

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso da função renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso da função renal (ver secção 5.2).

Compromisso da função hepática

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso da função hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Brimica Genuair em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) na indicação de DPOC.

Modo de administração

Para utilização por via inalatória.

Os doentes devem ser instruídos sobre o procedimento correto de administração do medicamento. Para instruções detalhadas, deverá consultar-se o folheto informativo. Os doentes devem ser aconselhados a lê-lo atentamente.

Resumo das instruções de utilização de Brimica Genuair



Para utilizar o inalador Genuair, é necessário que os doentes sigam 2 passos depois de retirar a tampa. Os doentes devem segurar o inalador Genuair na horizontal, com o bocal virado para si e o botão azul-turquesa virado para cima.

PASSO 1: Os doentes devem **PRESSIONAR** o botão azul-turquesa completamente para baixo (imagem 1) e, em seguida, **SOLTÁ-LO** (imagem 2).

Recorde aos doentes para NÃO CONTINUAREM A PRESSIONAR O BOTÃO AZUL-TURQUESA.

Os doentes devem verificar se a janela de controlo está verde. Isso significa que o inalador está pronto a ser utilizado (imagem 3).



SE A JANELA DE CONTROLO COLORIDA ESTIVER VERMELHA, OS DOENTES DEVEM VOLTAR A PRESSIONAR E SOLTAR O BOTÃO (VER PASSO 1).

PASSO 2: Os doentes devem inspirar **INTENSA** e **PROFUNDAMENTE** pelo bocal (imagem 4). Os doentes devem continuar a inspirar, mesmo depois de terem ouvido o “clique” do inalador.

- Os doentes devem certificar-se de que a janela de controlo mudou de verde para vermelho, o que indica que inspiraram corretamente (imagem 5).



IMAGEM 4



IMAGEM 5

SE A JANELA DE CONTROLO COLORIDA CONTINUAR VERDE, OS DOENTES DEVEM VOLTAR A INSPIRAR INTENSA E PROFUNDAMENTE PELO BOCAL (VER PASSO 2).

Recorde aos doentes que, depois de retirarem o inalador Genuair da boca, devem sustentar a respiração o máximo de tempo possível em que se sintam confortáveis e, em seguida, expirar lentamente pelo nariz.

Após a inalação, os doentes não devem esquecer-se de voltar a colocar a tampa protetora. Alguns doentes poderão sentir um sabor levemente adocicado ou ligeiramente amargo, dependendo do doente, quando inspiram o medicamento. O doente não deve tomar uma dose extra se não sentir qualquer sabor após a inalação.

O inalador Genuair tem um indicador de dose para lhe mostrar aproximadamente o número de doses restantes no inalador. Cada inalador Genuair administra pelo menos 60 doses. Quando surgir uma faixa às riscas vermelhas no indicador de dose, isso significa que está a aproximar-se da última dose e que deverá adquirir um novo inalador Genuair. Quando a última dose tiver sido preparada para inalação, o botão azul-turquesa não voltará completamente à sua posição inicial, ficando bloqueado numa posição intermédia. Poderá inalar a última dose; todavia, depois disso, o inalador Genuair não pode ser utilizado novamente e o doente deverá iniciar a utilização de um novo inalador Genuair.

O inalador Genuair não requer limpeza, no entanto, se for necessário, poderá limpar o exterior do bocal com um pano seco ou toalhete de papel. Recorde ao doente para NUNCA utilizar água para limpar o inalador Genuair, pois poderá deteriorar o medicamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Asma

Brimica Genuair não deverá ser utilizado na asma; não foram realizados estudos clínicos com Brimica Genuair na asma.

Broncospasmo paradoxal

Em estudos clínicos, não se observou broncospasmo paradoxal com Brimica Genuair na dose recomendada. No entanto, observou-se broncospasmo paradoxal com outras terapêuticas inalatórias. Nesse caso, o medicamento deverá ser interrompido e deverá ser considerado outro tratamento.

Não se destina a utilização em episódios agudos

Brimica Genuair não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo.

Efeitos cardiovasculares

Os doentes que tiveram um enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, angina instável, arritmia recentemente diagnosticada nos últimos 3 meses, QTc (método de *Bazett*) acima de 470 mseg ou que foram hospitalizados nos últimos 12 meses por insuficiência cardíaca das classes funcionais III e IV da “*New York Heart Association*” foram excluídos dos estudos clínicos, pelo que Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução nestes grupos de doentes.

Em alguns doentes, os agonistas β_2 -adrenérgicos podem produzir aumentos da frequência cardíaca e da tensão arterial e alterações no eletrocardiograma (ECG) tais como aplanamento da onda T, depressão do segmento ST e prolongamento do intervalo QTc. Caso ocorram estes efeitos, poderá ser necessário descontinuar o tratamento. Os agonistas β_2 -adrenérgicos de ação prolongada devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de ou com prolongamento do intervalo QTc ou tratados com medicamentos que afetem o intervalo QTc (ver secção 4.5).

Efeitos sistémicos

Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças cardiovasculares graves, doenças convulsivas, tireotoxicose e feocromocitoma.

Poderão observar-se efeitos metabólicos de hiperglicemia e hipocaliemia com doses elevadas de agonistas β_2 -adrenérgicos. Em estudos clínicos de Fase III, a frequência de aumentos importantes nos níveis séricos de glucose com Brimica Genuair foi reduzida (0,1%) e semelhante à do placebo. Normalmente, a hipocaliemia é transitória, não exigindo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocaliemia poderá ser potenciada pela hipoxia e pelo tratamento concomitante (ver secção 4.5). A hipocaliemia aumenta a suscetibilidade para arritmias cardíacas.

Devido à sua atividade anticolinérgica, Brimica Genuair deverá ser utilizado com precaução em doentes com hiperplasia da próstata sintomática, retenção urinária ou glaucoma de ângulo fechado (ainda que o contacto direto do medicamento com os olhos seja pouco provável). A xerostomia que tem sido observada com o tratamento anticolinérgico pode, a longo prazo, estar associada a cáries dentárias.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos para a DPOC

A coadministração de Brimica Genuair com outros medicamentos contendo anticolinérgicos e/ou agonistas β_2 -adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada, pelo que a mesma não é recomendada.

Embora não tenham sido realizados estudos formais de interação medicamentosa *in vivo* com Brimica Genuair, este tem sido utilizado concomitantemente com outros medicamentos para a DPOC, incluindo broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de curta duração de ação, metilxantinas e esteroides orais e inalados, sem evidência clínica de interações medicamentosas.

Interações metabólicas

Os estudos *in vitro* revelaram que não se espera que o aclidínio ou os seus metabolitos na dose terapêutica causem interações com medicamentos que sejam substratos da glicoproteína-P (P-gp) ou com medicamentos metabolizados por enzimas e esterases do citocromo P450 (CYP450). O formoterol não inibe as enzimas do CYP450 em concentrações terapêuticamente relevantes (ver secção 5.2).

Tratamento hipocaliémico

O tratamento concomitante com derivados da metilxantina, esteroides ou diuréticos não poupadores de potássio poderá potencializar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas β_2 -adrenérgicos, pelo que se recomenda precaução na sua utilização concomitante (ver secção 4.4).

Bloqueadores β -adrenérgicos

Os bloqueadores β -adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito dos agonistas β_2 -adrenérgicos. Se forem necessários bloqueadores β -adrenérgicos (incluindo colírios), dá-se preferência a bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosseletivos, embora também estes devam ser administrados com precaução.

Outras interações farmacodinâmicas

Brimica Genuair deverá ser administrado com precaução em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, tais como inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos ou macrólidos, dado que a ação do formoterol, um componente de Brimica Genuair, no sistema cardiovascular poderá ser potenciada por estes medicamentos. Os medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc estão associados a um aumento do risco de arritmias ventriculares.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Brimica Genuair em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade fetal apenas em doses significativamente superiores à exposição humana máxima ao aclidínio e efeitos adversos em estudos de reprodução com formoterol em níveis de exposição sistémica muito elevados (ver secção 5.3).

Brimica Genuair só deverá ser utilizado durante a gravidez se os benefícios esperados superarem os potenciais riscos.

Amamentação

Desconhece-se se o aclidínio (e/ou os seus metabolitos) ou o formoterol são excretados no leite humano. Uma vez que os estudos em ratos revelaram a excreção de pequenas quantidades de aclidínio (e/ou dos seus metabolitos) e formoterol no leite, a utilização de Brimica Genuair por mulheres a amamentar só deverá ser considerada se o benefício esperado para a mulher for superior a qualquer possível risco para o bebé.

Fertilidade

Estudos em ratos revelaram ligeiras reduções da fertilidade apenas em doses muito superiores à exposição humana máxima ao aclidínio e formoterol (ver secção 5.3). Não obstante, considera-se pouco provável que Brimica Genuair, administrado na dose recomendada, afete a fertilidade nos seres humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Brimica Genuair sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. A ocorrência de visão turva ou tonturas poderá influenciar a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A apresentação do perfil de segurança baseia-se na experiência com Brimica Genuair e os componentes individuais.

Resumo do perfil de segurança

A experiência de segurança com Brimica Genuair inclui a exposição à dose terapêutica recomendada num período até 12 meses.

As reações adversas associadas a Brimica Genuair foram semelhantes às observadas com os componentes individuais. Uma vez que Brimica Genuair contém acilidínio e formoterol, é de esperar com Brimica Genuair o mesmo tipo e intensidade das reações adversas associadas a cada um dos componentes.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com Brimica Genuair foram rinofaringite (7,9%) e cefaleias (6,8%).

Resumo tabelado das reações adversas

O programa de desenvolvimento clínico de Brimica Genuair foi realizado em doentes com DPOC moderada ou grave. No total, foram tratados 1.222 doentes com Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas. As frequências atribuídas às reações adversas baseiam-se nas taxas brutas de incidência observadas com Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas na análise agrupada de estudos clínicos de Fase III aleatorizados e controlados por placebo com a duração mínima de seis meses.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Termo preferido	Frequência
Infecções e infestações	Rinofaringite ³	Frequente
	Infeção do trato urinário ¹	
	Sinusite ²	
Doenças do sistema imunitário	Abcesso dentário ¹	Rara
	Hipersensibilidade ⁴	Desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	Angioedema ⁴	
	Hipocaliemia ³	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Hiperglicemia ³	Pouco frequente
	Insónia ²	Frequente
Ansiedade ²		
Doenças do sistema nervoso central	Agitação ³	Pouco frequente
	Cefaleias ³	Frequente
	Tonturas ³	
Tremor ²		
Afeções oculares	Disgeusia ³	Pouco frequente
	Visão turva ²	Pouco frequente
Cardiopatias	Taquicardia ²	Pouco frequente
	Prolongamento do QTc no eletrocardiograma ²	
	Palpitações ³	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ³	Frequente
	Disfonia ²	Pouco frequente
	Irritação da garganta ³	
Broncospasmo, incluindo paradoxal ⁴	Rara	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ³	Frequente

	Náuseas ³ Xerostomia ²	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ³ Prurido ³	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia ² Espasmos musculares ²	Frequente
Doenças renais e urinárias	Retenção urinária ³	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico ³	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue ¹	Frequente
	Aumento da tensão arterial ³	Pouco frequente

¹ Reações adversas observadas com Brimica Genuair, mas não notificadas nos RCM dos componentes individuais.

² Reações adversas observadas com Brimica Genuair e notificadas nos RCM de, pelo menos, um dos componentes individuais.

³ Reações adversas notificadas nos RCM de, pelo menos, um dos componentes individuais, mas notificadas com Brimica Genuair 340/12 microgramas com uma incidência inferior ou comparável à do placebo.

⁴ Reações adversas notificadas nos RCM de, pelo menos, um dos componentes individuais, mas não observadas com Brimica Genuair 340/12 microgramas; categoria de frequência de acordo com a secção 4.8 do Resumo de Características do Medicamento dos componentes individuais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Existem evidências limitadas sobre a atuação em caso de sobredosagem com Brimica Genuair. Doses elevadas de Brimica Genuair podem causar sinais e sintomas anticolinérgicos e/ou β_2 -adrenérgicoexagerados. Os mais frequentes incluem visão turva, xerostomia, náuseas, espasmo muscular, tremor, cefaleias, palpitações e hipertensão.

BRIMICA Genuair deve ser descontinuado em caso de sobredosagem. Está indicado o tratamento de suporte e sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos, código ATC: R03AL05

Mecanismo de ação

Brimica Genuair contém dois broncodilatadores: o aclidínio é um antagonista muscarínico de longa duração de ação (também designado por anticolinérgico) e o formoterol é um agonista β_2 -adrenérgico de longa duração de ação. A associação destas substâncias com diferentes mecanismos de ação resulta numa eficácia aditiva em comparação com a alcançada com qualquer um dos componentes isolados. Como consequência da densidade diferencial dos recetores muscarínicos e dos adrenorreceptores β_2 nas vias respiratórias centrais e periféricas do pulmão, os antagonistas muscarínicos deverão ser mais eficazes no relaxamento das vias respiratórias centrais e os agonistas β_2 -adrenérgicos deverão ser mais eficazes no relaxamento das vias respiratórias periféricas: o relaxamento das vias respiratórias centrais e periféricas com a associação medicamentosa poderá contribuir para os seus efeitos benéficos na função pulmonar. Informação adicional sobre estas duas substâncias é fornecida em seguida.

O aclidínio é um antagonista seletivo e competitivo dos recetores muscarínicos, com um tempo de permanência mais prolongado nos recetores M_3 do que nos recetores M_2 . Os recetores M_3 medeiam a contração do músculo liso das vias respiratórias. O brometo de aclidínio inalado atua localmente nos pulmões como antagonista dos recetores M_3 do músculo liso das vias respiratórias e induz a broncodilatação. Também se demonstrou que o aclidínio proporciona benefícios a doentes com DPOC em termos de redução dos sintomas, melhoria do estado de saúde específico da doença, redução das taxas de exacerbação e melhorias na tolerância ao exercício. Dado que o brometo de aclidínio é rapidamente decomposto no plasma, o nível de efeitos indesejáveis anticolinérgicos sistémicos é reduzido.

O formoterol é um potente agonista seletivo dos adrenorreceptores β_2 . A broncodilatação é induzida através do relaxamento direto do músculo liso das vias respiratórias como consequência do aumento de AMP cíclico pela ativação da adenilato ciclase. Além de melhorar a função pulmonar, demonstrou-se que o formoterol melhora os sintomas e a qualidade de vida em doentes com DPOC.

Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos de eficácia clínica demonstraram que Brimica Genuair proporciona melhorias clinicamente significativas na função pulmonar (conforme medido pelo volume expiratório máximo no primeiro segundo [FEV₁]) nas 12 horas após a administração.

Brimica Genuair demonstrou um rápido início de ação, nos primeiros 5 minutos após a primeira inalação, comparativamente ao placebo ($p < 0,0001$). O início da ação de Brimica Genuair foi comparável ao efeito de 12 microgramas de formoterol, agonista β_2 de ação rápida. Os efeitos broncodilatadores máximos (pico do FEV₁) relativamente ao valor inicial foram evidentes desde o primeiro dia (304 ml) e mantiveram-se ao longo dos 6 meses de tratamento (326 ml).

Eletrofisiologia cardíaca

Não se observaram efeitos clinicamente relevantes de Brimica Genuair nos parâmetros do ECG (incluindo o intervalo QT) em comparação com aclidínio, formoterol e placebo em estudos de Fase III com a duração de 6 a 12 meses realizados com aproximadamente 4.000 doentes com DPOC. Não se observaram efeitos clinicamente relevantes de Brimica Genuair no ritmo cardíaco durante a monitorização com Holter de 24 horas num subgrupo de 551 doentes, dos quais 114 receberam Brimica Genuair duas vezes por dia.

Eficácia e segurança clínicas

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III incluiu aproximadamente 4.000 doentes com um diagnóstico clínico de DPOC e foi composto por dois estudos de 6 meses aleatorizados e controlados por placebo e substância ativa (ACLIFORM-COPD e AUGMENT), uma extensão de 6 meses do estudo AUGMENT e um estudo adicional de 12 meses controlado e aleatorizado. Durante estes estudos, era permitido aos doentes continuarem o tratamento estável que estavam a seguir com corticosteroides inalados, doses reduzidas de corticosteroides orais, terapêutica com oxigénio (se fosse inferior a 15 h/dia) ou metilxantinas e utilizarem salbutamol como medicação de recurso.

A eficácia foi avaliada através de medições da função pulmonar, resultados sintomáticos, estado de saúde específico da doença, utilização de medicação de recurso e ocorrência de exacerbações. Em

estudos de segurança a longo prazo, Brimica Genuair foi associado a uma eficácia sustentada quando administrado durante um período de tratamento de um ano sem evidências de taquifilaxia.

Efeitos na função pulmonar

A administração de Brimica Genuair 340/12 microgramas duas vezes por dia proporcionou, de forma consistente, melhorias clinicamente significativas na função pulmonar (conforme avaliado pelo FEV₁, pela capacidade vital forçada e pela capacidade inspiratória) em comparação com o placebo. Em estudos de Fase III, observaram-se efeitos broncodilatadores clinicamente significativos nos primeiros 5 minutos após a primeira dose, que se mantiveram ao longo do intervalo de dosagem. Verificou-se um efeito sustentado ao longo do tempo nos estudos de Fase III de seis meses e de um ano.

Os valores de FEV₁ medidos 1 hora após administração da dose e de vale de FEV₁ (comparado com 400 microgramas de aclidínio e 12 microgramas de formoterol, respetivamente) foram definidos como objectivos coprimários nos dois estudos principais de Fase III de 6 meses para demonstrar a contribuição na broncodilatação do formoterol e do aclidínio no Brimica Genuair, respetivamente.

No estudo ACLIFORM-COPD, Brimica Genuair demonstrou melhorias nos valores de FEV₁ medidos 1 hora após a administração da dose relativamente ao placebo e ao aclidínio de 299 ml e 125 ml, respetivamente (ambos $p < 0,0001$) e melhorias nos valores de vale de FEV₁ relativamente ao placebo e ao formoterol de 143 ml e 85 ml, respetivamente (ambos $p < 0,0001$). No estudo AUGMENT, Brimica Genuair demonstrou melhorias nos valores de FEV₁ medidos 1 hora após a administração da dose relativamente ao placebo e ao aclidínio de 284 ml e 108 ml, respetivamente (ambos $p < 0,0001$) e melhorias nos valores de vale de FEV₁ relativamente ao placebo e ao formoterol de 130 ml ($p < 0,0001$) e 45 ml ($p = 0,01$), respetivamente.

Alívio dos sintomas e benefícios no estado de saúde específico da doença

Falta de ar e outros resultados sintomáticos:

Brimica Genuair proporcionou uma melhoria clinicamente significativa na falta de ar (avaliada através do Índice Transicional de Dispneia [TDI]) com uma melhoria da pontuação TDI focal aos 6 meses relativamente ao placebo de 1,29 unidades no estudo ACLIFORM-COPD ($p < 0,0001$) e de 1,44 unidades no estudo AUGMENT ($p < 0,0001$). As percentagens de doentes com melhorias clinicamente significativas na pontuação TDI focal (definidas como um aumento de pelo menos 1 unidade) foram superiores com Brimica Genuair do que com o placebo nos estudos ACLIFORM-COPD (64,8% comparado com 45,4%; $p < 0,001$) e AUGMENT (58,1% comparado com 36,6%; $p < 0,0001$).

A análise agrupada destes dois estudos demonstrou que Brimica Genuair está associado a melhorias estatística e significativamente superiores na pontuação TDI focal em comparação com o aclidínio (0,4 unidades, $p = 0,016$) ou o formoterol (0,5 unidades, $p = 0,009$). Além disso, uma maior percentagem de doentes tratados com Brimica Genuair respondeu com uma melhoria clinicamente significativa na pontuação TDI focal em comparação com o aclidínio ou o formoterol (61,9% comparado com 55,7% e 57,0%, respetivamente; $p = 0,056$ e $p = 0,100$, respetivamente).

Brimica Genuair melhorou os sintomas diários da DPOC tais como “falta de ar”, “sintomas torácicos”, “tosse e expetoração” (avaliados pela pontuação total do E-RS [EXACT-Respiratory Symptoms]), bem como os sintomas noturnos globais, os sintomas matinais globais e os sintomas limitadores de atividades matinais em comparação com o placebo, aclidínio e formoterol, mas as melhorias nem sempre foram estatisticamente significativas. O aclidínio/formoterol não reduziu estatística e significativamente o número médio de despertares noturnos devido à DPOC quando comparado com o placebo ou o formoterol.

Qualidade de vida relacionada com a saúde:

Brimica Genuair proporcionou uma melhoria clinicamente significativa do estado de saúde específico da doença (conforme avaliado pelo Questionário de St. George na Doença Respiratória [SGRQ]) no estudo AUGMENT, com uma melhoria na pontuação total do SGRQ comparativamente ao placebo de -4,35 unidades ($p < 0,0001$). A percentagem de doentes no estudo AUGMENT que atingiu melhorias

cl clinicamente significativas relativamente ao valor inicial na pontuação total do SGRQ (definida como o aumento de pelo menos 4 unidades) foi superior com Brimica Genuair do que com o placebo (58,2% comparado com 38,7%, respetivamente; $p < 0,001$). No estudo ACLIFORM-COPD, apenas foi observada uma pequena diminuição na pontuação total do SGRQ relativamente ao placebo devido a uma resposta inesperadamente elevada ao placebo ($p = 0,598$) e as percentagens de doentes que alcançaram melhorias clinicamente significativas, relativamente ao valor inicial, foram de 55,3% com Brimica Genuair e de 53,2% com o placebo ($p = 0,669$).

Na análise agrupada destes dois estudos, Brimica Genuair demonstrou melhorias superiores na pontuação total do SGRQ em comparação com o formoterol (-1,7 unidades; $p = 0,018$) ou o aclidínio (-0,79 unidades, $p = 0,273$). Além disso, uma maior percentagem de doentes tratados com Brimica Genuair respondeu com uma melhoria clinicamente significativa na pontuação total do SGRQ em comparação com o aclidínio e o formoterol (56,6% comparado com 53,9% e 52,2%, respetivamente; $p = 0,603$ e $p = 0,270$, respetivamente).

Reduções das exacerbações da DPOC

A análise agrupada da eficácia dos dois estudos de Fase III de 6 meses demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 29% na taxa de exacerbações moderadas ou graves (necessitando de tratamento com antibióticos ou corticosteroides ou resultando em hospitalizações) com Brimica Genuair em comparação com o placebo (taxas por doente por ano: 0,29 vs. 0,42, respetivamente; $p = 0,036$).

Além disso, Brimica Genuair prolongou de modo estatisticamente significativo o tempo até à ocorrência da primeira exacerbação moderada ou grave em comparação com o placebo (risco relativo=0,70; $p = 0,027$).

Utilização de medicação de recurso

Brimica Genuair reduziu a utilização de medicação de recurso ao longo de 6 meses em comparação com o placebo (em 0,9 actuações por dia [$p < 0,0001$]), aclidínio (em 0,4 actuações/dia [$p < 0,001$]) e formoterol (em 0,2 actuações/dia [$p = 0,062$]).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Brimica Genuair em todos os subgrupos da população pediátrica na DPOC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando o aclidínio e o formoterol foram administrados em associação por via inalatória, a farmacocinética de cada componente não demonstrou diferenças relevantes da observada quando os medicamentos foram administrados separadamente.

Absorção

Após a inalação de uma dose única de Brimica Genuair 340/12 microgramas, o aclidínio e o formoterol foram rapidamente absorvidos para o plasma, atingindo o pico das concentrações plasmáticas em 5 minutos após a inalação em indivíduos saudáveis e em 24 minutos após a inalação em doentes com DPOC. O pico das concentrações plasmáticas no estado estacionário de aclidínio e formoterol observado em doentes com DPOC que foram tratados com Brimica Genuair duas vezes por dia durante 5 dias foi atingido em 5 minutos após a inalação, com um valor de 128 pg/ml e 17 pg/ml, respetivamente.

Distribuição

A deposição pulmonar total do aclidínio inalado através do Genuair foi em média de aproximadamente 30% da dose medida. A ligação do aclidínio às proteínas plasmáticas determinada *in vitro* correspondeu, muito provavelmente, à ligação dos metabolitos às proteínas resultante da rápida hidrólise do aclidínio no plasma; a ligação às proteínas plasmáticas foi de 87% para o metabolito ácido carboxílico e de 15% para o metabolito álcool. A principal proteína plasmática que se liga ao aclidínio é a albumina.

A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas é de 61% a 64% (34% principalmente à albumina). Não ocorre saturação dos locais de ligação no intervalo de concentrações atingido com as doses terapêuticas.

Biotransformação

O aclidínio é rápida e extensamente hidrolisado nos respetivos derivados farmacologicamente inativos álcool e ácido carboxílico. Os níveis plasmáticos do metabolito ácido são aproximadamente 100 vezes superiores aos do metabolito álcool e da substância ativa inalterada após a inalação. A hidrólise ocorre tanto a nível químico (não enzimaticamente) como a nível enzimático através de esterases, sendo a butirilcolinesterase a principal esterase humana envolvida na hidrólise. A baixa biodisponibilidade absoluta do aclidínio inalado (<5%) deve-se ao facto de o aclidínio sofrer uma hidrólise sistémica e pré-sistémica extensa, quer após ser depositado no pulmão, quer após ingerido. A biotransformação através das enzimas do CYP450 desempenha um papel pouco significativo na depuração metabólica total do aclidínio. Estudos *in vitro* demonstraram que o aclidínio na dose terapêutica ou os seus metabolitos não inibem ou induzem qualquer das enzimas do citocromo P450 (CYP450) nem inibem as esterases (carboxilesterase, acetilcolinesterase e butirilcolinesterase). Estudos *in vitro* demonstraram que o aclidínio ou os seus metabolitos não são substratos nem inibidores da glicoproteína P.

O formoterol é essencialmente eliminado pelo metabolismo. A principal via envolve a glucuronidação direta, sendo a O-desmetilação seguida de glucuronidação uma via metabólica adicional. As isoenzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2A6 do citocromo P450 estão envolvidas na O-desmetilação do formoterol. O formoterol não inibe as enzimas do CYP450 em concentrações terapêuticamente relevantes.

Eliminação

Após a inalação de Brimica Genuair 340/12 microgramas, o aclidínio e o formoterol demonstraram semividas de eliminação terminal de aproximadamente 5 h e 8 h, respetivamente.

Após a administração intravenosa de 400 microgramas de aclidínio marcado radioativamente em indivíduos saudáveis, aproximadamente 1% da dose foi excretada na urina sob a forma de brometo de aclidínio inalterado. Até 65% da dose foi eliminada na urina sob a forma de metabolitos e até 33% sob a forma de metabolitos nas fezes. Após a inalação de 200 microgramas e 400 microgramas de aclidínio por indivíduos saudáveis ou doentes com DPOC, a excreção urinária de aclidínio inalterado foi muito reduzida, de cerca de 0,1% da dose administrada, indicando que a depuração renal desempenha um papel pouco significativo na depuração plasmática total do aclidínio.

A maior parte de uma dose de formoterol é transformada por metabolismo hepático, seguida de eliminação renal. Após a inalação, 6% a 9% da dose de formoterol administrada é excretada na urina inalterada ou como conjugados diretos do formoterol.

Populações especiais

Doentes idosos

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com aclidínio/formoterol em doentes idosos. Uma vez que não são necessários ajustes posológicos para medicamentos contendo aclidínio ou formoterol em doentes idosos, não se justifica qualquer ajuste posológico para aclidínio/formoterol em doentes geriátricos.

Doentes com compromisso da função renal ou hepática

Não existem dados sobre a utilização específica de aclidínio/formoterol em doentes com compromisso da função renal ou hepática. Uma vez que não são necessários ajustes posológicos para medicamentos contendo aclidínio ou formoterol em doentes com compromisso da função renal ou hepática, não se justifica qualquer ajuste posológico para aclidínio/formoterol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com o aclidínio e o formoterol, segundo estudos farmacológicos de segurança convencionais, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento.

Os efeitos do aclidínio em estudos não clínicos relativos à toxicidade reprodutiva (efeitos fetotóxicos) e fertilidade (ligeiras diminuições da taxa de conceção, número de corpos lúteos e perdas pré e pós-implantação) apenas foram observados com níveis de exposição considerados suficientemente excessivos relativamente ao nível máximo de exposição humana, pelo que se consideram pouco relevantes para a utilização clínica.

O formoterol demonstrou redução da fertilidade (perdas de implantação) em ratos, bem como uma diminuição da sobrevivência pós-natal precoce e do peso à nascença com exposição sistémica elevada ao formoterol. Observou-se um ligeiro aumento na incidência de leiomiomas uterinos em ratos e ratinhos, um efeito considerado de classe em roedores após exposição prolongada a doses elevadas de agonistas dos adrenorreceptores β_2 .

Estudos não clínicos de investigação dos efeitos do aclidínio/formoterol nos parâmetros cardiovasculares demonstraram aumentos das frequências cardíacas e arritmias para níveis de exposição considerados suficientemente excessivos relativamente ao nível máximo de exposição humana, pelo que se consideram pouco relevantes para a utilização clínica. Estes efeitos são respostas farmacológicas exageradas conhecidas que foram observadas com agonistas β_2 .

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A utilizar no prazo de 60 dias após a abertura da bolsa.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de temperatura de conservação. Manter o inalador Genuair protegido dentro da bolsa selada até se iniciar o período de administração.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador Genuair é um dispositivo com vários componentes fabricados em plástico (policarbonato, acrilonitrilobutadieno-estireno, polioximetileno, politereftalato de butileno, polipropileno, poliestireno) e aço inoxidável. Tem cor branca, com um indicador de dose integrado e um botão de dosagem azul-turquesa. O bocal está coberto com uma tampa protetora azul-turquesa amovível. O inalador é fornecido selado numa bolsa protetora laminada de alumínio contendo uma saqueta de exsiccante, colocada numa embalagem de cartão.

Embalagem contendo 1 inalador com 60 doses.

Embalagem contendo 3 inaladores com 60 doses cada um.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para as instruções de utilização, ver secção 4.2.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Espanha
Tel. +34 93 291 30 00
Fax +34 93 291 31 80

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/963/001

EU/1/14/963/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/AAAA}>

<{DD de mês de AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de seis meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Obrigação de concretizar as medidas de p s-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A apresentação de resultados de estudo de utilização do medicamento (<i>drug utilisation study</i> , DUS) acordado e estudo de seguranç�a p�s-autorização (<i>post-authorisation safety study</i> , PASS) para o brometo de aclidínio para avaliar os objetivos de seguranç�a cardiovascular propostos e a mortalidade global (com um objetivo adicional de arritmia card�cia) entre doentes com DPOC utilizando o aclidínio/formoterol, em conformidade com um protocolo acordado com o PRCC.	Q3 2018

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Brimica Genuair 340/12 microgramas pó para inalação
Aclidínio/Fumarato de formoterol di-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose medida contém 396 microgramas de brometo de aclidínio (equivalente a 340 microgramas de aclidínio) e 11,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: Lactose
Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 inalador contendo 60 doses
3 inaladores contendo 60 doses cada um

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

A utilizar no prazo de 60 dias após a abertura da bolsa.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Mantenha o inalador Genuair protegido dentro da bolsa selada até se iniciar o período de administração.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Espanha
(logótipo)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/963/001 Um inalador com 60 doses
EU/1/14/963/002 3 inaladores com 60 doses cada um

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

brimica genuair

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brimica Genuair 340/12 microgramas pó para inalação
Aclidínio/Fumarato de formoterol di-hidratado

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Almirall, S.A. (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

A utilizar no prazo de 60 dias após a abertura da bolsa.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. OUTRAS

Mantenha o inalador Genuair protegido dentro da bolsa selada até se iniciar o período de administração.

[seta] Rasgar por aqui

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO INALADOR1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Brimica Genuair 340/12 mcg pó para inalação
Aclidínio/Fumarato de formoterol di-hidratado

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória

3. PRAZO DE VALIDADE

A utilizar no prazo de 60 dias após a abertura da bolsa.
VAL.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 doses

6. OUTRAS

Almirall, S.A. (logótipo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas, pó para inalação aclidínio/fumarato de formoterol di-hidratado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Brimica Genuair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Brimica Genuair
3. Como utilizar Brimica Genuair
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Brimica Genuair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. O inalador Genuair: instruções de utilização

1. O que é Brimica Genuair e para que é utilizado

O que é Brimica Genuair

Este medicamento contém duas substâncias ativas designadas por aclidínio e fumarato de formoterol di-hidratado. Ambas pertencem a um grupo de medicamentos designados por broncodilatadores. Os broncodilatadores relaxam os músculos das vias respiratórias, o que permite que estas se abram mais amplamente e ajuda a respirar mais facilmente. O inalador Genuair administra as substâncias ativas diretamente nos seus pulmões à medida que inspira.

Para que é utilizado Brimica Genuair

Brimica Genuair é utilizado para doentes adultos que têm dificuldades respiratórias devido a uma doença dos pulmões designada por doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), na qual as vias respiratórias e os alvéolos pulmonares ficam danificados ou obstruídos. Ao abrir as vias respiratórias, este medicamento ajuda a aliviar sintomas como a falta de ar. Tomar Brimica Genuair regularmente ajudará a minimizar os efeitos da DPOC na sua vida quotidiana.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Brimica Genuair

Não utilize Brimica Genuair:

- Se tem alergia ao aclidínio, fumarato de formoterol di-hidratado ou ao outro componente deste medicamento, a lactose (ver “Brimica Genuair contém lactose” na secção 2).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Brimica Genuair se tiver algum dos seguintes sintomas/doenças:

- Se tiver asma. Este medicamento não deve ser utilizado para o tratamento da asma.
- Se tiver problemas cardíacos.
- Se tiver epilepsia.

- Se tiver problemas na glândula tiroide (tireotoxicose).
- Se tiver um tumor numa das glândulas suprarrenais (feocromocitoma).
- Se tiver dificuldade em urinar ou problemas devidos ao aumento da próstata.
- Se tiver uma condição nos olhos designada por glaucoma de ângulo fechado, que provoca pressão elevada no olho.

Pare de tomar Brimica Genuair e procure assistência médica imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas:

- Se tiver uma dificuldade súbita em respirar ou engolir, se tiver inchaço na língua, garganta, lábios ou rosto ou uma erupção cutânea e/ou comichão. Podem ser sinais de uma reação alérgica.
- Se sentir um aperto súbito no peito, tiver tosse, pieira ou falta de ar imediatamente depois de utilizar o medicamento. Podem ser sinais de uma condição designada por “broncospasmo paradoxal”, que é uma contração excessiva e prolongada dos músculos das vias respiratórias imediatamente após o tratamento com um broncodilatador.

Brimica Genuair é utilizado como tratamento de manutenção (longo prazo) para a DPOC. Não deverá utilizar este medicamento para tratar uma crise súbita de falta de ar ou pieira.

Se os seus sintomas habituais de DPOC (falta de ar, pieira, tosse) não melhorarem ou piorarem enquanto estiver a utilizar Brimica Genuair, deve continuar a utilizá-lo, mas contacte o seu médico assim que possível pois pode ser necessário outro medicamento.

Se vir halos em torno de luzes ou imagens coloridas, sentir dor ou desconforto ocular ou sofrer de visão turva temporariamente, contacte o seu médico para obter aconselhamento assim que possível.

A secura na boca tem sido observada com medicamentos como Brimica Genuair. A longo prazo, a secura na boca pode estar associada a cáries dentárias, pelo que é importante prestar atenção à higiene oral.

Crianças e adolescentes

Brimica Genuair não se destina a ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Brimica Genuair

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Se utilizar Brimica Genuair com outros medicamentos, o efeito de Brimica Genuair ou dos outros medicamentos poderá sofrer alterações.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- Quaisquer medicamentos que possam ser semelhantes a Brimica Genuair para o tratamento de dificuldades respiratórias.
- Medicamentos que reduzam a quantidade de potássio no sangue, como por exemplo:
 - corticosteroides que tome oralmente (tais como prednisolona);
 - diuréticos (como a furosemida ou hidroclorotiazida);
 - determinados medicamentos utilizados para o tratamento de problemas respiratórios (como a teofilina).
- Medicamentos designados por bloqueadores beta que podem ser utilizados para o tratamento da tensão arterial alta ou de outras doenças do coração (como o atenolol ou propranolol) ou para o tratamento do glaucoma (como o timolol).
- Medicamentos que possam causar um tipo de alteração na atividade elétrica do coração designada por prolongamento do intervalo QT (observada num eletrocardiograma), como, por exemplo, medicamentos para o tratamento de:
 - depressão (como os inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos);
 - infeções bacterianas (como a eritromicina, claritromicina, telitromicina);
 - reações alérgicas (anti-histamínicos).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Não deverá utilizar Brimica Genuair se estiver grávida ou a amamentar, salvo indicação médica em contrário.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Brimica Genuair afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Em alguns doentes, este medicamento pode causar visão turva ou tonturas. Se tiver algum destes efeitos secundários, não conduza nem utilize máquinas até que as tonturas tenham passado ou a sua visão tenha voltado ao normal.

Brimica Genuair contém lactose

Este medicamento contém lactose. Se o seu médico o informou de que sofre de intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Brimica Genuair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada é de uma inalação duas vezes por dia de manhã e à noite.
- Os efeitos de Brimica Genuair têm uma duração de 12 horas, por isso, deverá tentar utilizar Brimica Genuair todas as manhãs e noites à mesma hora, uma vez que isto irá garantir que o seu organismo dispõe sempre de medicamento suficiente para o ajudar a respirar mais facilmente ao longo do dia e da noite. Tomar o seu medicamento a horas regulares também o ajudará a lembrar-se de o utilizar.
- **Instruções de utilização:** Consulte a secção 7 no final do folheto informativo para as instruções de utilização do inalador Genuair. Se tiver dúvidas sobre a utilização de Brimica Genuair, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Pode utilizar Brimica Genuair a qualquer altura antes ou após a ingestão de alimentos ou bebidas.

A DPOC é uma doença prolongada, pelo que Brimica Genuair deve ser tomado todos os dias, duas vezes por dia, e não apenas quando apresentar problemas respiratórios ou outros sintomas de DPOC.

A dose recomendada pode ser utilizada em doentes idosos e em doentes com problemas renais ou hepáticos. Não são necessários ajustes de dose para estes doentes.

Se utilizar mais Brimica Genuair do que deveria

Se achar que pode ter utilizado mais Brimica Genuair do que deveria, terá maiores probabilidades de sentir alguns dos seus efeitos secundários, tais como visão turva, boca seca, enjoos, tremores, dores de cabeça, palpitações ou um aumento da tensão arterial e, portanto, deverá contactar o seu médico imediatamente ou dirigir-se à unidade de urgências mais próxima. Mostre a embalagem de Brimica Genuair. Poderão ser necessários cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de utilizar Brimica Genuair

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Brimica Genuair, tome-a assim que for possível e tome a dose seguinte no horário habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Brimica Genuair

Este medicamento destina-se a utilização prolongada. Se pretender interromper o tratamento, fale primeiro com o seu médico, uma vez que os seus sintomas podem agravar-se.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves: informe o seu médico imediatamente se sentir algum destes efeitos secundários.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Fraqueza muscular, contrações musculares e/ou ritmo cardíaco anormal, que podem ser sinais de uma diminuição da quantidade de potássio no sangue
- Cansaço, aumento da sede e/ou necessidade de urinar mais frequentemente do que o habitual, que podem ser sinais de um aumento da quantidade de açúcar no sangue
- Palpitações, que podem ser sinal de um batimento cardíaco involuntariamente acelerado ou de um ritmo cardíaco anormal

Raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- Aperto no peito, tosse, pieira ou falta de ar imediatamente depois de utilizar o medicamento
- Dificuldade súbita em respirar ou engolir, inchaço na língua, garganta, lábios ou rosto, erupção na pele e/ou comichão – podem ser sinais de uma reação alérgica.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Inchaço do rosto, garganta, lábios ou língua (com ou sem dificuldade em respirar ou engolir), altos na pele com comichão intensa (urticária), uma vez que estes podem ser sintomas de uma reação alérgica.

Outros efeitos secundários que podem ocorrer ao tomar Brimica Genuair:

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Dor de garganta e corrimento nasal em simultâneo – podem ser sinais de rinofaringite
- Dor de cabeça
- Dor ao urinar e/ou urinar frequentemente – podem ser sinais de uma infeção do trato urinário
- Tosse
- Diarreia
- Nariz congestionado, entupido ou a pingar e/ou dor ou uma sensação de pressão na face ou testa – podem ser sintomas de sinusite
- Tonturas
- Cãibras musculares
- Náuseas (sentir-se enjoado)
- Dificuldade em dormir
- Boca seca
- Dor muscular
- Inchaço nas mãos, tornozelos ou pés
- Abscesso (infeção) dos tecidos na base de um dente
- Aumento dos níveis sanguíneos de uma proteína que se encontra no músculo designada por creatina fosfoquinase
- Tremores
- Ansiedade

Pouco frequentes:

- Batimentos cardíacos acelerados (taquicardia)
- Visão turva
- Alterações do som da voz (disfonia)
- Dificuldade em urinar ou sensação de que a bexiga não se esvaziou completamente (retenção urinária)

- Traçado cardíaco anormal (prolongamento do intervalo QT) que pode levar a um ritmo cardíaco anormal
- Alteração do paladar (disgeusia)
- Garganta irritada
- Aumento da tensão arterial
- Agitação
- Erupção da pele
- Comichão na pele

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Brimica Genuair

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do inalador, na embalagem exterior e na bolsa do inalador após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de temperatura de conservação.

Mantenha o inalador Genuair protegido dentro da bolsa selada até se iniciar o período de administração.

A utilizar no prazo de 60 dias após a abertura da bolsa.

Não utilize Brimica Genuair se verificar que a embalagem está danificada ou que apresenta sinais de adulteração.

Depois de tomar a última dose, é necessário eliminar o inalador. Não deite fora quaisquer medicamentos no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Brimica Genuair

- As substâncias ativas são o brometo de aclidínio e o fumarato de formoterol di-hidratado. Cada dose administrada contém 396 microgramas de brometo de aclidínio, equivalente a 340 microgramas de aclidínio, e 11,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.
- O outro componente é a lactose mono-hidratada.

Qual o aspeto de Brimica Genuair e conteúdo da embalagem

Brimica Genuair é um pó branco ou esbranquiçado.

O inalador Genuair é um dispositivo branco dotado de um indicador de dose integrado e um botão de dosagem azul-turquesa. O bocal está coberto com uma tampa protetora azul-turquesa amovível. É fornecido numa bolsa protetora de alumínio selada, que contém uma saqueta de exsiccante.

Apresentações disponíveis:

Embalagem contendo 1 inalador com 60 doses.

Embalagem contendo 3 inaladores com 60 doses cada um.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Espanha

Fabricante:

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

България

ТП "Берлин-Хеми АГ"

тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

Danmark

Almirall ApS

Tlf: +45 70 25 75 75

Malta

Almirall, S.A.

Tel: +34 93 291 30 00

Deutschland

Berlin-Chemie AG

Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Almirall B.V.

Tel.: +31(0)307991155

Almirall Hermal GmbH

Tel.: +49 (0)40 72704-0

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti

Tel: +372 667 5001

Norge

Almirall ApS

Tlf: +45 70 25 75 75

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE

Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH.

Tel: +43 1 879 95 85-0

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39- 050 971011

Κύπρος

Almirall, S.A. Τηλ: +34 93 291 30 00

Latvija

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

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

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 AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Almirall ApS
Puh/Tel: +45 70 25 75 75

Sverige

Almirall ApS
Tel: +45 70 25 75 75

United Kingdom

Almirall Limited
Tel: +44 (0) 207 160 2500

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.com>

7. O inalador Genuair: instruções de utilização

Esta secção contém informações sobre como utilizar o inalador Genuair. Está igualmente disponível uma demonstração em vídeo da utilização do inalador Genuair em www.genauair.com e através do código abaixo. Caso tenha dúvidas sobre como deve utilizar o seu inalador, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para obter ajuda.



Antes de utilizar o inalador Genuair, leia todas as instruções.

Familiarizar-se com o Brimica Genuair: Retire o inalador Genuair da bolsa e familiarize-se com os respectivos componentes.



Como utilizar Brimica Genuair

Resumo

Para utilizar o inalador Genuair, é necessário seguir 2 passos depois de retirar a tampa:

Passo 1: Pressione e **SOLTE** o botão azul-turquesa e expire completamente, fora do inalador.

Passo 2: Aperte os lábios em redor do bocal e inspire **INTENSA** e **PROFUNDAMENTE** pelo inalador.

Após a inalação, não se esqueça de voltar a colocar a tampa protetora.

Início

- Antes da primeira utilização, abra a bolsa selada rasgando-a pelo recorte e retire o inalador Genuair. A bolsa e o excicante devem ser eliminados.
- Quando estiver prestes a tomar a sua dose do medicamento, retire a tampa protetora **apertando ligeiramente as setas** marcadas de ambos os lados e puxando para fora (ver imagem 1).

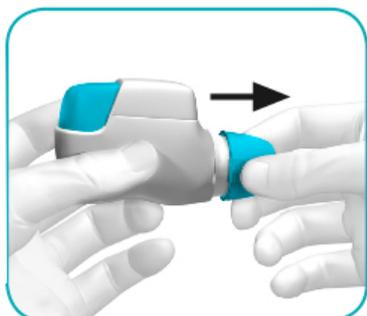


IMAGEM 1

- Verifique que nada está a bloquear o bocal.

- Segure o inalador Genuair **na horizontal**, com o bocal virado para si e o botão azul-turquesa virado **para cima** (ver imagem 2).

Segure com o botão azul-turquesa virado para cima. **NÃO INCLINE.**



IMAGEM 2

PASSO 1: PRESSIONE o botão azul-turquesa até ao fundo e em seguida **SOLTE-O** (ver imagens 3 e 4).

NÃO CONTINUE A PRESSIONAR O BOTÃO AZUL-TURQUESA.

PRESSIONE o botão azul-turquesa completamente para baixo

SOLTE o botão azul-turquesa



IMAGEM 3

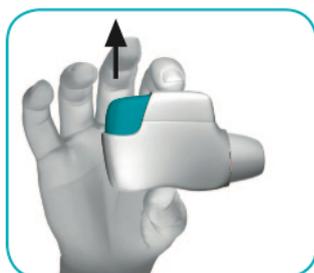


IMAGEM 4

Pare e Verifique: Certifique-se de que a dose está pronta para ser inalada

- Certifique-se de que a janela de controlo colorida mudou para **verde** (ver imagem 5).
- A janela de controlo verde confirma que o medicamento está pronto para ser inalado.



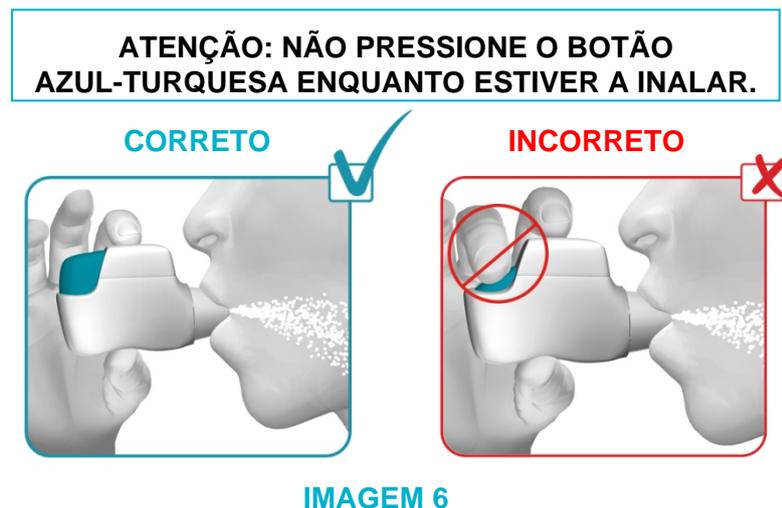
IMAGEM 5

SE A JANELA DE CONTROLO COLORIDA CONTINUAR VERMELHA, VOLTE A PRESSIONAR E SOLTAR O BOTÃO (VER PASSO 1).

- Antes de colocar o inalador na boca, expire completamente. Não expire para dentro do inalador.

PASSO 2:

- Aperte bem os lábios à volta do bocal do inalador Genuair e inspire **INTENSA** e **PROFUNDAMENTE** pelo bocal (ver imagem 6).
 - Esta inspiração intensa e profunda liberta o medicamento através do inalador para os seus pulmões.



- Enquanto inspira, ouvirá um “**CLIQUE**”, que indica que está a utilizar o inalador Genuair corretamente.
- Continue a inspirar, mesmo depois de ouvir o “**CLIQUE**” do inalador, para garantir que recebe a dose completa.
- Retire o inalador Genuair da boca e sustenha a respiração o máximo de tempo possível enquanto se sentir confortável e, em seguida, expire lentamente pelo nariz.

Nota: alguns doentes podem sentir um leve sabor adocicado ou ligeiramente amargo, consoante o doente, durante a inalação do medicamento. Não tome uma dose extra se não sentir qualquer sabor após a inalação.

Pare e Verifique: Certifique-se de que inalou corretamente

- Certifique-se de que a janela de controlo mudou para **vermelho** (ver imagem 7). Isto confirma que inalou corretamente a dose completa.



IMAGEM 7

SE A JANELA DE CONTROLO COLORIDA CONTINUAR VERDE, VOLTE A INSPIRAR INTENSA E PROFUNDAMENTE PELO BOCAL (VER PASSO 2).

- Se a janela não tiver mudado para **vermelho**, pode ter-se esquecido de soltar o botão azul-turquesa antes de inspirar ou pode não ter inalado corretamente. Se isso acontecer, tente novamente.

Certifique-se de que SOLTOU o botão azul-turquesa e faça uma inspiração profunda e INTENSA pelo bocal.

Nota: se não conseguir inalar corretamente após várias tentativas, consulte o seu médico.

- Quando a janela mudar para vermelho, volte a colocar a tampa protetora pressionando-a novamente contra o bocal (ver imagem 8).

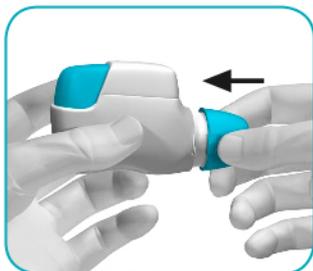


IMAGEM 8

Quando deverá adquirir um novo inalador Genuair?

- O inalador Genuair está equipado com um **indicador de dose** para lhe mostrar aproximadamente o número de doses restantes no inalador. O indicador de dose vai diminuindo lentamente, mostrando **intervalos de 10** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (ver imagem A). Cada inalador Genuair administra pelo menos 60 doses.

Quando surgir uma **faixa às riscas vermelhas** no indicador de dose (ver imagem A), isso significa que está a aproximar-se da última dose e que deverá adquirir um novo inalador Genuair.

O indicador de dose diminui em intervalos de 10: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



IMAGEM A

Nota: se o seu inalador Genuair parecer que está danificado ou se perder a tampa, deverá ser substituído. NÃO É NECESSÁRIO limpar o inalador Genuair. No entanto, se desejar fazê-lo, deverá limpar o exterior do bocal com um pano seco ou toalhete de papel.

NUNCA utilize água para limpar o inalador Genuair, pois poderá deteriorar o medicamento.

Como saber se o seu inalador Genuair está vazio?

- Quando aparecer 0 (zero) no centro do indicador de dose, deverá continuar a utilizar as doses restantes no inalador Genuair.
- Quando a última dose tiver sido preparada para inalação, o botão azul-turquesa não voltará completamente à sua posição inicial, ficando bloqueado numa posição intermédia (ver imagem B). Apesar de o botão azul-turquesa ficar bloqueado, poderá inalar a última dose. Depois disso, o inalador Genuair não pode ser utilizado novamente e deverá iniciar a utilização de um novo inalador Genuair.



IMAGEM B