

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bretaris Genuair 322 microgrammes poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (la dose délivrée à l'embout buccal) contient 375 µg de bromure d'aclidinium (soit 322 µg d'aclidinium) correspondant à une dose mesurée de 400 µg de bromure d'aclidinium (soit 343 µg d'aclidinium).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose mesurée contient environ 12 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche ou quasi-blanche dans un inhalateur blanc avec un compteur de doses délivrées intégré et un bouton d'administration vert.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bretaris Genuair est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est l'inhalation de 322 microgrammes d'aclidinium deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, la dose suivante doit être administrée dès que possible sauf si l'heure de la dose suivante est proche, auquel cas il n'est pas nécessaire d'administrer la dose oubliée.

Sujet âgé

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants hépatiques (voir la rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation de Bretaris Genuair chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication de BPCO.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Les patients doivent recevoir des instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif dans la mesure où le fonctionnement de Genuair peut être de celui des inhalateurs qu'ils ont utilisés précédemment. Il est important de recommander aux patients de bien lire les instructions pour l'utilisation qui sont décrites dans la notice accompagnant chaque inhalateur. Pour les Instructions d'Utilisation, voir la section 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au bromure d'aclidinium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bronchospasme paradoxal :

L'administration de Bretaris Genuair peut entraîner un bronchospasme paradoxal. Si cela se produit, le traitement par Bretaris Genuair doit être arrêté et d'autres traitements doivent être envisagés.

Détérioration de la maladie :

Le bromure d'aclidinium est un bronchodilatateur continu et n'est pas destiné à être utilisé en traitement de « secours » pour les épisodes aigus de bronchospasme. Si les symptômes de la BPCO s'accroissent en cours de traitement par le bromure d'aclidinium, et que le patient augmente sa consommation de médicaments dit de « secours », l'état clinique et la conduite thérapeutique devront être réévalués.

Effets cardiovasculaires :

Bretaris Genuair doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, un angor instable, une arythmie diagnostiquée dans les 3 mois précédents ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois liée à une insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de la « New York Heart Association ». L'expérience chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires acquise dans les essais cliniques est limitée (voir rubrique 5.1). Ces pathologies peuvent être affectées par l'activité anticholinergique.

Effet anticholinergique :

Une sécheresse buccale observée avec les traitements anticholinergiques en général peut, à long terme, favoriser la survenue de caries dentaires.

Compte tenu de son activité anticholinergique, le bromure d'aclidinium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypertrophie prostatique symptomatique ou un rétrécissement du col vésical ou un glaucome à angle fermé (même si un contact direct du produit avec les yeux est très peu probable).

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit complet en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante du bromure d'aclidinium avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée et n'est, par conséquent, pas recommandée.

Bien qu'aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses *in vivo* n'ait été menée, le bromure d'aclidinium en inhalation a été utilisé de façon concomitante avec d'autres traitements de la BPCO, notamment des bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines et des corticostéroïdes par voie orale et par voie inhalée sans que soient rapportées d'interactions médicamenteuses.

Les études *in vitro* ont montré qu'il n'est *a priori* pas attendu d'interactions entre le bromure d'aclidinium à dose thérapeutique, ou ses métabolites, et les médicaments substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) ou métabolisés par les cytochromes P450 (enzymes CYP450) et les estérases (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du bromure d'aclidinium chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une fœtotoxicité uniquement avec des doses très supérieures à celles correspondant à l'exposition maximale au bromure d'aclidinium en thérapeutique humaine (voir rubrique 5.3). Le bromure d'aclidinium ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

L'excrétion du bromure d'aclidinium et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de petites quantités de bromure d'aclidinium et de ses métabolites dans le lait. Un risque chez les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, la décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Bretaris Genuair doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez le rat ont montré une faible réduction de la fertilité uniquement avec des doses très supérieures à celles correspondant à l'exposition maximale au bromure d'aclidinium en thérapeutique humaine (voir rubrique 5.3). Administré à la dose recommandée, il est peu probable que le bromure d'aclidinium affecte la fertilité chez les humains.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bromure d'aclidinium peut avoir une faible influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La survenue de céphalées, de vertiges ou d'une vision trouble suivant l'administration du bromure d'aclidinium (voir rubrique 4.8) peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec Bretaris Genuair sont les céphalées (6,6 %) et les nasopharyngites (5,5 %).

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les fréquences attribuées aux effets indésirables dont la liste figure ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des effets indésirables (c'est à dire les événements attribués à Bretaris Genuair) observés avec Bretaris Genuair 322 µg (636 patients) dans l'analyse groupée des données issues des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo, l'un d'une durée de six mois et les deux autres d'une durée de trois mois.

Un essai contrôlé contre placebo conduit chez 1791 patients atteints de BPCO modérée à très sévère traités par Bretaris Genuair jusqu'à 36 mois n'a pas révélé d'autres types d'effets indésirables.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Terme usuel	Fréquence
Infections et infestations	Sinusite	Fréquent
	Nasopharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
	Cedème de Quincke	Fréquence indéterminée
	Réactions anaphylactiques	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent
Troubles oculaires	Vision trouble	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	Palpitations	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	Fréquent
	Nausées*	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Stomatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Peu fréquent
	prurit	Peu fréquent
Troubles rénaux et des voies urinaires	Rétention urinaire	Peu fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses élevées de bromure d'aclidinium peuvent entraîner des signes et symptômes anticholinergiques.

Toutefois, des doses uniques inhalées allant jusqu'à 6 000 µg de bromure d'aclidinium ont été administrées à des volontaires sains sans entraîner d'effets indésirables anticholinergiques systémiques. En outre, aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé chez des volontaires sains après l'administration de 800 µg de bromure d'aclidinium deux fois par jour pendant 7 jours.

Une intoxication aiguë suite à une ingestion accidentelle de bromure d'aclidinium est improbable en raison de sa faible biodisponibilité orale et du mécanisme d'administration de l'inhalateur Genuair, actionné par inspiration.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments des maladies respiratoires obstructives, Anticholinergiques, code ATC : R03BB05.

Mécanisme d'action

Le bromure d'aclidinium est un antagoniste compétitif, sélectif des récepteurs muscariniques (mécanisme anticholinergique), avec un temps de fixation plus longue sur les récepteurs M₃ que sur les récepteurs M₂. Les récepteurs M₃ activent la contraction des muscles lisses des voies respiratoires. Le bromure d'aclidinium inhalé agit localement dans les poumons pour bloquer les récepteurs M₃ des muscles lisses des voies respiratoires et induire une bronchodilatation. Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* ont montré une inhibition rapide, dose-dépendante et durable par l'aclidinium, de la bronchoconstriction induite par l'acétylcholine. Le bromure d'aclidinium est rapidement dégradé dans le plasma, les effets secondaires anticholinergiques systémiques sont donc faibles.

Effets pharmacodynamiques

Des études cliniques d'efficacité ont montré que Bretaris Genuair apportait des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiré maximum lors de la première seconde [VEMS]) au cours des 12 heures suivant l'administration du matin et du soir, améliorations qui étaient observées dans les 30 minutes suivant la première dose (augmentations de 124 à 133 ml par rapport au début de l'étude). La bronchodilatation maximale a été obtenue dans les 1 à 3 heures après l'administration, avec une amélioration maximale moyenne du VEMS par rapport au début de l'étude de 227 à 268 ml à l'état d'équilibre pharmacocinétique.

Électrophysiologie cardiaque

Aucun effet n'a été observé sur l'intervalle QT (corrigé à l'aide soit de la méthode Fridericia, soit de la méthode Bazett, ou corrigé individuellement) lorsque le bromure d'aclidinium (à raison de 200 µg ou 800 µg) était administré une fois par jour pendant 3 jours à des volontaires sains dans une étude spécifique portant sur le QT.

En outre, lors d'une surveillance par Holter de 24 heures après 3 mois de traitement, aucun effet cliniquement significatif de Bretaris Genuair sur le rythme cardiaque n'a été observé chez 336 patients (dont 164 ayant reçu Bretaris Genuair à raison de 322 µg deux fois par jour).

Efficacité et sécurité clinique

Les essais de phase III de Bretaris Genuair ont inclus 269 patients traités par Bretaris Genuair à raison de 322 µg deux fois par jour, dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo d'une durée de 6 mois et 190 patients traités par Bretaris Genuair à raison de 322 µg deux fois par jour dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo d'une durée de 3 mois. L'efficacité était évaluée par des mesures de la fonction pulmonaire et des critères symptomatiques tels que la dyspnée, la qualité de vie, la consommation de médicaments symptomatiques de « secours » et la survenue d'exacerbations. Dans les études de tolérance à long terme, Bretaris Genuair a montré une efficacité bronchodilatatrice sur une période de traitement d'un an.

Bronchodilatation

Dans l'étude de 6 mois, les patients recevant Bretaris Genuair à raison de 322 µg deux fois par jour ont présenté une amélioration cliniquement significative de leur fonction pulmonaire (mesurée par le VEMS). Les effets bronchodilatateurs maximaux ont été mis en évidence dès le premier jour et se sont maintenus pendant toute la période de traitement de 6 mois. Après 6 mois de traitement, l'amélioration moyenne du VEMS pré-administration du matin (valeur minimale) était de 128 ml (IC à 95 % = 85-170 ; p < 0,0001) par rapport au placebo.

Des observations similaires ont été faites avec Bretaris Genuair dans une étude de 3 mois.

Etat clinique et symptômes de BPCO :

Bretaris Genuair a apporté des améliorations cliniquement significatives concernant la dyspnée (évaluée à l'aide de l'échelle TDI [Transition Dyspnoea Index]) et la qualité de vie (évalué à l'aide du St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Le tableau ci-dessous montre les modifications des symptômes obtenues après 6 mois de traitement par Bretaris Genuair.

Variable	Traitement		Amélioration par rapport au placebo	Valeur p
	Bretaris Genuair	Placebo		
TDI				
Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le TDI ^a	56,9	45,5	Odds ratio = 1,68 ^c	0,004
Changement moyen par rapport à l'inclusion dans l'étude	1,9	0,9	1,0 unité	< 0,001
SGRQ				
Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le SGRQ ^b	57,3	41,0	Odds ratio = 1,87 ^c	< 0,001
Changement moyen par rapport au début de l'étude	-7,4	-2,8	-4,6 unités	< 0,0001

a DMCS = différence minimale cliniquement significative d'au moins 1 unité dans l'échelle TDI.

b DMCS d'au moins 4 unités dans le SGRQ.

c Odds ratio : augmentation de la probabilité d'atteindre la valeur minimale cliniquement significative comparé au placebo.

Les patients traités avec Bretaris Genuair ont consommé moins de médicaments symptomatiques dits « de secours » que les patients recevant le placebo (une réduction de 0,95 bouffées par jour à 6 mois [p = 0,005]). Bretaris Genuair a aussi amélioré les symptômes quotidiens de la BPCO (dyspnée, toux et expectorations) ainsi que les symptômes nocturnes et symptômes du petit matin.

L'analyse groupée des données d'efficacité issues des essais cliniques contrôlés contre placebo d'une durée de 6 mois et d'une durée de 3 mois a montré une réduction statistiquement significative du taux d'exacerbations modérées à sévères (définis comme les épisodes nécessitant un traitement avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes ou conduisant à une hospitalisation) avec l'acilidium à raison de 322 µg deux fois par jour par rapport au placebo (taux par patient par an : respectivement 0,31 versus 0,44 ; p = 0,0149).

Essais cliniques de sécurité et d'efficacité à long terme allant jusqu'à 3 ans

L'effet du bromure d'acilidium sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo et menée en groupes parallèles chez 3630 patients adultes âgés de 40 à 91 ans présentant une BPCO modérée à très sévère, traités pendant 36 mois au maximum. 58,7 % étaient de sexe masculin et 90,7 % étaient caucasiens, avec un VEMS post-bronchodilatateur moyen de 47,9 % de la valeur théorique et un CAT (questionnaire d'évaluation de BPCO) moyen de 20,7 %. Tous les patients avaient des antécédents d'atteinte cardiovasculaire ou vasculocérébrale et/ou des facteurs de risque cardiovasculaire importants. 59,8 % des patients ont présenté au moins une exacerbation de BPCO au cours des 12 derniers mois suivant la visite de sélection des patients. Environ 48 % des patients recrutés avaient des antécédents d'au moins un événement cardiovasculaire antérieur documenté ; une atteinte vasculocérébrale (13,1 %), une coronaropathie (35,4 %), une maladie vasculaire périphérique ou des antécédents de claudication (13,6 %).

Le schéma de l'étude était déterminé par la survenue d'événements et devait prendre fin lorsque qu'un nombre suffisant d'événements cardiovasculaires majeurs était observés pour l'analyse primaire de

tolérance. Les patients ont interrompu leur traitement lorsqu'un événement cardiovasculaire majeur est survenu et sont entrés dans la période de suivi post-traitement de l'étude. 70,7 % des patients ont terminé l'étude par une évaluation effectuée par un investigateur. La durée médiane de traitement au cours de la première année était de 1,1 an dans le groupe Bretaris Genuair et de 1 an dans le groupe placebo. La durée médiane de l'étude était d'environ 1,4 an dans le groupe Bretaris Genuair et de 1,3 an dans le groupe placebo.

Le critère principal d'évaluation de tolérance était le délai de survenu du premier événement cardiovasculaire majeur, défini comme l'un ou l'autre des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel (IM) ou accident ischémique cérébral non mortel. Le pourcentage de patients présentant au moins un événement cardiovasculaire majeur était de 3,85 % dans le groupe aclidinium et 4,23 % dans le groupe placebo. Bretaris Genuair n'a pas augmenté le risque d'événement cardiovasculaire majeur chez les patients présentant une BPCO comparativement au placebo lorsqu'il a été ajouté au traitement de fond en cours (hazard ratio (HR) 0,89 ; IC à 95 % : 0,64, 1,23). La limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à la valeur du risque prédéfinie de 1,8.

Le critère primaire d'efficacité de l'étude était le taux d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO par patient et par année au cours de la première année de traitement. Une réduction statistiquement significative de 22 % était observée dans le groupe de patients traités par Bretaris Genuair comparativement au placebo (risque relatif [RR] 0,78 ; IC à 95 % 0,68 à 0,89 ; $p < 0,001$). De plus, une réduction statistiquement significative de 35 % du taux d'hospitalisation due aux exacerbations de BPCO pendant le traitement au cours de la première année était observée dans le groupe traité par Bretaris Genuair comparativement au placebo (RR 0,65 ; IC à 95 % : 0,48 à 0,89 ; $p = 0,006$).

Le délai d'apparition de la première exacerbation modérée ou sévère pendant le traitement était retardé dans le groupe Bretaris Genuair comparativement au groupe placebo. La réduction relative du risque d'exacerbation était de 18% dans le groupe de patients traités par le bromure d'aclidinium (HR 0,82 ; IC à 95 % [0,73, 0,92], $p < 0,001$).

Tolérance à l'effort

Au cours d'une étude clinique, randomisée, en plan croisés de 3 semaines contrôlée comparativement au placebo, Bretaris Genuair a été associé à une amélioration statistiquement significative de la durée d'endurance à l'effort de 58 secondes par rapport au groupe placebo (IC à 95 % = 9-108 ; $p = 0,021$; valeur moyenne avant le début du traitement : 486 secondes). Dans le groupe de patients traités par Bretaris Genuair, il a été observé une diminution statistiquement significative de la distension pulmonaire au repos (capacité résiduelle fonctionnelle [CRF] = 0,197 l [IC à 95 % = 0,321 - 0,072 ; $p = 0,002$] et du volume résiduel [VR] = 0,238 l [IC à 95 % = 0,396 - 0,079 $p = 0,004$]) ainsi qu'une amélioration de la capacité inspiratoire (de 0,078 l ; IC à 95 % = 0,01 - 0,145 ; $p = 0,025$) et une diminution de la dyspnée d'effort de 0,63 unités sur l'échelle de Borg ; (IC à 95 % = 1,11 - 0,14 ; $p = 0,012$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bretaris Genuair dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bromure d'aclidinium est rapidement absorbé au niveau des poumons, atteignant les concentrations plasmatiques maximales dans les 5 minutes qui suivent l'inhalation chez des sujets sains, et normalement dans les 15 premières minutes chez les patients atteints de BPCO. La fraction de la dose inhalée qui atteint la circulation systémique sous forme d'aclidinium non modifié est très faible, moins de 5 %.

Chez des patients atteints de BPCO, les concentrations plasmatiques maximales atteintes à l'état d'équilibre après inhalation de 400 µg de bromure d'acéclidinium poudre sèche étaient d'environ 224 pg/ml. Administré deux fois par jour, l'état d'équilibre des taux plasmatiques étaient atteints dans les 7 jours.

Distribution

La déposition pulmonaire totale du bromure d'acéclidinium après inhalation par Genuair atteignait en moyenne environ 30 % de la dose mesurée dans le dispositif d'inhalation.

La liaison aux protéines plasmatiques du bromure d'acéclidinium mesurée *in vitro* correspondait très probablement à la liaison des métabolites aux protéines du fait de l'hydrolyse rapide du bromure d'acéclidinium dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques était de 87 % pour le métabolite acide carboxylique et de 15 % pour le métabolite alcool. Le bromure d'acéclidinium se lie principalement à l'albumine.

Métabolisation

Le bromure d'acéclidinium est hydrolysé rapidement et principalement en ses dérivés alcool et acide carboxylique pharmacologiquement inactifs. L'hydrolyse se produit par voie chimique (non enzymatique) et par voie enzymatique par l'intermédiaire des estérases, la butyrylcholinestérase étant la principale estérase humaine impliquée dans l'hydrolyse. Les concentrations plasmatiques du dérivé acide sont approximativement 100 fois plus élevées que celles du dérivé alcool et de la substance active non modifiée après l'inhalation.

La faible biodisponibilité absolue du bromure d'acéclidinium inhalé (< 5%) s'explique par le fait que le bromure d'acéclidinium intra-pulmonaire ou dégluti, subit une hydrolyse systémique et pré-systémique importante.

La métabolisation par les enzymes CYP450 joue un rôle mineur dans la clairance métabolique totale du bromure d'acéclidinium.

Les études *in vitro* ont montré que le bromure d'acéclidinium à dose thérapeutique ou ses métabolites ne sont ni inhibiteurs ni inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) et n'inhibent pas les estérases (carboxylestérase, acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase). Les études *in vitro* ont montré que le bromure d'acéclidinium ou les métabolites du bromure d'acéclidinium ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs de la glycoprotéine-P.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale et la demi-vie observée du bromure d'acéclidinium, après inhalation de doses de 400 µg deux fois par jour chez les sujets présentant une BPCO, sont respectivement aux environs de 14 heures et 10 heures.

Après administration intraveineuse de 400 µg de bromure d'acéclidinium radiomarké à des volontaires sains, environ 1 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de bromure d'acéclidinium non modifié. Jusqu'à 65 % de la dose a été éliminée sous forme de métabolites dans l'urine et jusqu'à 33 % sous forme de métabolites dans les matières fécales.

Après inhalation de 200 µg et de 400 µg de bromure d'acéclidinium par des volontaires sains ou des sujets atteints de BPCO, l'excrétion urinaire d'acéclidinium non modifié était très faible, environ 0,1 % de la dose administrée, reflétant un rôle mineur de la clairance rénale dans la clairance totale de l'acéclidinium du plasma.

Linéarité/non-linéarité

Le bromure d'acéclidinium a démontré une linéarité cinétique et un comportement pharmacocinétique indépendant du temps dans l'intervalle thérapeutique.

Populations spéciales

Patients âgés

Les propriétés pharmacocinétiques du bromure d'aclidinium chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère paraissent être similaires chez les patients âgés de 40 à 59 ans et chez les patients âgés de 70 ans et plus. En conséquence, aucun ajustement de dose n'est requis pour les patients âgés atteints de BPCO.

Patients insuffisants hépatiques

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Le bromure d'aclidinium est métabolisé principalement par clivage chimique et enzymatique dans le plasma, il est donc très peu probable que l'insuffisance hépatique modifie l'exposition systémique. Aucun ajustement de dose n'est requis pour les patients insuffisants hépatiques atteints de BPCO.

Patients insuffisants rénaux

Aucune différence pharmacocinétique significative n'a été observée entre les sujets présentant une fonction rénale normale et les sujets insuffisants rénaux. En conséquence, aucun ajustement de dose, ni aucune surveillance supplémentaire, ne sont requis pour les patients insuffisants rénaux atteints de BPCO.

Origine ethnique

Après des inhalations répétées, l'exposition systémique de bromure d'aclidinium s'est révélée similaire chez les patients japonais et caucasiens.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le bromure d'aclidinium agit localement au niveau broncho-pulmonaire et est rapidement métabolisé dans le plasma. Aussi, il n'y a pas de corrélation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et études des fonctions de reproduction et de développement embryofœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études non cliniques, les effets cardiovasculaires (augmentation du rythme cardiaque chez le chien), la toxicité sur les fonctions de reproduction (effets fœtotoxiques) et la fertilité (légère diminution du taux de fécondation, du nombre de corps jaunes et des pertes avant et après l'implantation) n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, indiquant une faible pertinence sur le plan clinique.

La faible toxicité observée dans les études non cliniques toxicologiques est en partie due à la métabolisation rapide du bromure d'aclidinium dans le plasma et au manque d'activité pharmacologique significative des principaux métabolites. Dans ces études, les expositions systémiques à la dose sans effet indésirable observé ont été supérieures de 7 fois à 73 fois à celles observées chez des sujets traités par 400 µg deux fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

À utiliser dans les 90 jours suivant l'ouverture de l'emballage.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver l'inhalateur à l'intérieur de l'emballage jusqu'au début de la période d'administration.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur est un dispositif à composants multiples fait de polycarbonate, d'acrylonitrile butadiène styrène, de polyoxyméthylène, de polytéraphthalate de butylène, de polypropylène, de polystyrène et d'acier inoxydable. Il est de couleur blanche avec un compteur de doses intégré et un bouton d'administration de couleur verte. L'embout buccal est couvert d'un capuchon protecteur amovible de couleur verte. L'inhalateur est fourni dans un emballage en plastique laminé, placé dans une boîte en carton.

Carton contenant 1 inhalateur de 30 doses.

Carton contenant 1 inhalateur de 60 doses.

Carton contenant 3 inhalateurs de 60 doses chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation

Instructions à lire avant de commencer l'utilisation de l'inhalateur.

Se familiariser avec les éléments de l'inhalateur Genuair.

Fenêtre de contrôle

Vert = inhalateur prêt à l'emploi

Compteur de doses

Bouton vert

Capuchon protecteur

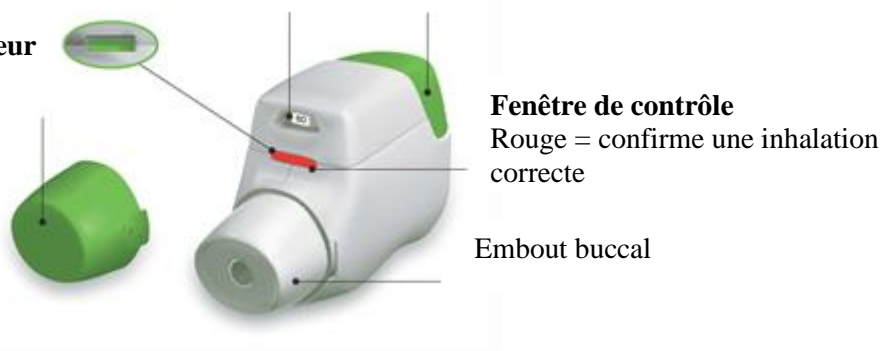


Image A

Avant utilisation :

- Avant la première utilisation, déchirez le sachet scellé et sortez l'inhalateur. Jetez le sachet.
- N'appuyez pas sur le bouton vert avant que le patient soit prêt à prendre une dose.

c) Retirez le capuchon en appuyant légèrement sur les flèches marquées de chaque côté (Image B).

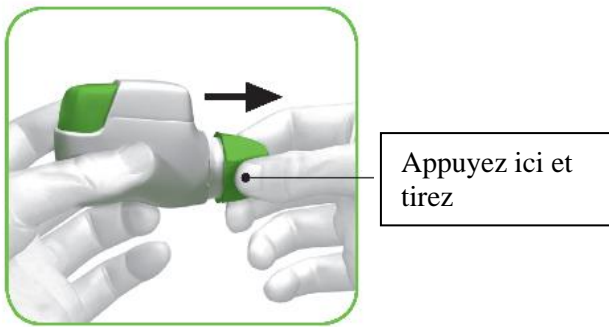


Image B

ETAPE 1 : Préparer votre dose

1.1. Regardez dans l'ouverture de l'embout buccal et assurez-vous que rien ne le bloque (Image C).

1.2. Regardez la fenêtre de contrôle (qui devrait être rouge, Image C).

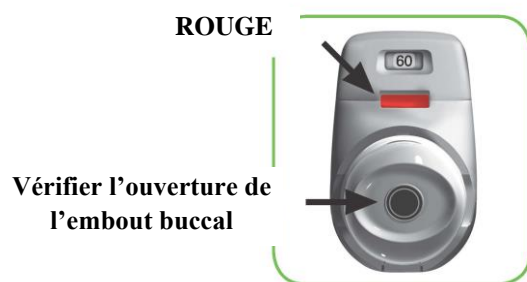


Image C

1.3. Tenez l'inhalateur horizontalement avec l'embout buccal dirigé vers le patient et le bouton vert vers le haut (Image D).



Image D

1.4. Appuyez sur le bouton vert jusqu'en bas pour charger votre dose (Image E).

Lorsque le patient appuie sur le bouton jusqu'en bas, la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert.

S'assurer que le bouton vert soit au-dessus. **Ne pas incliner l'inhalateur.**

1.5. Relâchez le bouton vert (Image F).

Le bouton vert doit être relâché pour que l'inhalateur fonctionne correctement.



Image E



Image F

Arrêter et Vérifier les éléments suivants :

1.6. S'assurer que la fenêtre de contrôle soit désormais verte (Image G).

Le médicament est prêt à être inhalé.

Se rendre à '**ETAPE 2 : Inhaler votre médicament**'



Image G

Que faire si la fenêtre de contrôle est encore rouge après avoir appuyé sur le bouton (Image H).



Image H

La dose n'est pas préparée. **Retournez à 'Etape 1 Préparer votre dose' et répéter les étapes 1.1. et 1.6.**

ETAPE 2 : Inhaler votre médicament

Lire les étapes 2.1. à 2.7. entièrement avant utilisation. Ne pas incliner l'inhalateur.

2.1. Tenez l'inhalateur à distance de votre bouche et **expirez complètement**. Ne jamais expirer dans l'inhalateur (Schéma I).

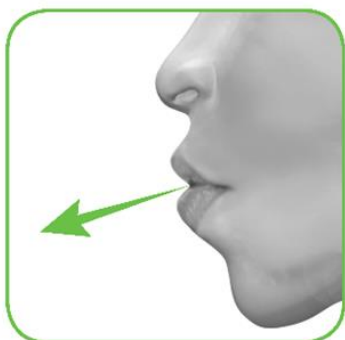


Image I

2.2. Maintenir la tête droite, placer l'embout buccal entre les lèvres et pincer les lèvres fermement autour de l'embout (Image J).



Image J

2.3. Prendre une **profonde inspiration** par la bouche. Maintenir l'inspiration aussi longtemps que possible.

Un « clic » indiquera que l'inhalation est correcte. Continuer d'inspirer aussi longtemps que possible après avoir entendu le « clic ». Certains patients peuvent ne pas entendre ce « clic ». Utiliser la fenêtre de contrôle pour vérifier que l'inhalation a été réalisée correctement.

2.4. Retirer l'inhalateur de la bouche.

2.5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible.

2.6. Expirer lentement.

Certains patients peuvent avoir une sensation granuleuse en bouche ou un goût légèrement sucré ou amer. Le patient ne doit pas reprendre de dose supplémentaire s'il n'a rien ressenti après avoir inhalé.

S'arrêter et Vérifier :

2.7. S'assurer que la fenêtre de contrôle est désormais rouge (Image K). Cela indique que l'inhalation a été correctement effectuée.



Image K

Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours verte après l'inhalation (Image L).



Image L

Cela signifie que l'inhalation du médicament n'a pas été réalisée correctement. **Revenez à 'ETAPE 2 : Inhaler votre médicament' et répéter les étapes 2.1. à 2.7.**

Si la fenêtre de contrôle ne passe toujours pas au rouge, cela peut être dû au fait que le bouton vert n'a pas été bien relâché avant d'inhaler, ou bien que l'inhalation n'a pas été suffisamment profonde. Si cela se produit, il faut réessayer. Le patient doit s'assurer qu'il a bien relâché le bouton vert et qu'il a expiré complètement. Prendre alors une profonde inhalation à travers l'embout buccal. **Il doit être recommandé au patient de contacter son médecin si la fenêtre de contrôle est toujours verte après plusieurs tentatives.**

Replacer le capuchon sur l'embout buccal après chaque utilisation (Image M), afin d'éviter une contamination de l'inhalateur par de la poussière ou d'autres éléments. En cas de perte du capuchon protecteur, l'inhalateur doit être jeté.

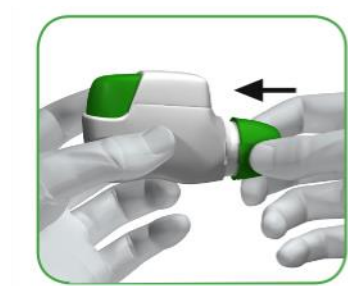


Image M

Informations complémentaires

Que faire en cas de préparation d'une dose non prévue ?

Conserver l'inhalateur avec le capuchon protecteur en place jusqu'au moment d'inhaler le médicament, retirer ensuite le capuchon et commencer à l'étape 1.6.

Comment fonctionne l'indicateur de doses ?

- L'indicateur de doses montre le nombre total de doses restant dans l'inhalateur (Image N).
- A la première utilisation, chaque inhalateur contient au moins 60 doses, ou au moins 30 doses, en fonction de la taille du conditionnement.

A chaque fois qu'une dose est chargée en appuyant sur le bouton vert, l'indicateur de doses se rapproche du nombre suivant (50, 40, 30, 20, 10 ou 0).

Quand changer d'inhalateur ?

L'inhalateur doit être changé :

- si l'inhalateur semble endommagé ou si le capuchon de l'embout buccal est perdu, ou
- lorsqu'une **bande rouge** apparaît sur l'indicateur de doses, ce qui signifie que l'on s'approche de la dernière dose (Image N), ou
- que l'inhalateur est vide (Image O).

Le compteur de doses descend doucement de 60 à 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Image N

Comment savoir que l'inhalateur est vide ?

Quand le bouton vert ne retournera pas entièrement en position haute et sera bloqué dans une position intermédiaire, la dernière aura été atteinte (Image O). Même si le bouton vert est bloqué, la dernière dose pourra toujours être inhalée. Après cela, l'inhalateur ne pourra plus être réutilisé et il faudra donc utiliser un nouvel inhalateur.



Image O

Comment nettoyer l'inhalateur ?

Ne JAMAIS utiliser d'eau pour nettoyer l'inhalateur, car cela pourrait détériorer le médicament.

Pour nettoyer l'inhalateur, essuyer simplement l'extérieur de l'embout buccal à l'aide d'un mouchoir sec ou d'une serviette en papier.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juillet 2012
Date de renouvellement : 20 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du/des fabricant(s) responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-dessous :

Description	Date
Présentation des résultats de l'étude de tolérance post-autorisation (PASS) du bromure d'aclidinium pour évaluer la mortalité globale et les paramètres de tolérance cardiovasculaire proposés (avec un critère supplémentaire d'arythmie cardiaque) chez les patients atteints de BPCO utilisant l'aclidinium, conformément à un protocole approuvé par le PRAC.	2023

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bretaris Genuair 322 microgrammes poudre pour inhalation
Acclidinium (bromure d'acclidinium)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 375 microgrammes du bromure d'acclidinium équivalent à 322 microgrammes d'acclidinium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 inhalateur contenant 30 doses
1 inhalateur contenant 60 doses
3 inhalateurs contenant chacun 60 doses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
A utiliser dans les 90 jours suivant l'ouverture de l'emballage.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver l'inhalateur Genuair à l'intérieur de l'emballage jusqu'à la première administration.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Pays-Bas

Covis (Covis logo)

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/781/001 30 doses
EU/1/12/781/002 60 doses
EU/1/12/781/003 3 inhalateurs contenant chacun 60 doses

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

bretaris genuair

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette de l'inhalateur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bretaris Genuair 322 microgrammes poudre pour inhalation
Acclidinium (bromure d'acclidinium)
Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
À utiliser dans les 90 jours suivant l'ouverture.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 doses
60 doses

6. AUTRES

Covis (Covis logo)

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Bretaris Genuair 322 microgrammes poudre pour inhalation Aclidinium (bromure d'aclidinium)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Bretaris Genuair et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bretaris Genuair
3. Comment utiliser Bretaris Genuair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Bretaris Genuair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

Instructions d'Utilisation

1. Qu'est-ce que Bretaris Genuair et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Bretaris Genuair ?

La substance active de Bretaris Genuair est le bromure d'aclidinium, qui appartient à une classe de médicaments appelés bronchodilatateurs anticholinergiques. Les bronchodilatateurs provoquent le relâchement des voies respiratoires et aident à maintenir les bronchioles ouvertes. Bretaris Genuair est un inhalateur de poudre sèche. La libération du médicament directement dans vos poumons est déclenchée par votre respiration. Le médicament aide à faciliter la respiration des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Dans quel cas Bretaris Genuair est-il utilisé ?

Bretaris Genuair est indiqué pour aider à élargir les voies respiratoires et soulager les symptômes de la BPCO, une pathologie pulmonaire chronique qui se caractérise par des difficultés à respirer.

L'utilisation régulière de Bretaris Genuair peut vous aider lorsque vous présentez un essoufflement permanent lié à votre pathologie et vous aider à réduire au minimum les effets de votre pathologie sur votre vie quotidienne et réduire le nombre d'exacerbations (l'aggravation de vos symptômes de votre BPCO pendant plusieurs jours).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bretaris Genuair ?

N'utilisez jamais Bretaris Genuair

- si vous êtes allergique au bromure d'aclidinium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Bretaris Genuair :

- si vous avez récemment eu des problèmes cardiaques.
- si vous voyez des halos autour des lumières ou des images colorées (glaucome).
- si vous avez des problèmes au niveau de la prostate qui entraîne des difficultés pour uriner ou un blocage au niveau de la vessie.

Bretaris Genuair est indiqué en traitement d'entretien et il n'est pas destiné à être utilisé pour traiter un essoufflement ou des sifflements respiratoires qui apparaissent soudainement. Si vos symptômes de BPCO (essoufflement, sifflement respiratoire, toux) ne s'améliorent pas ou s'aggravent, vous devez sans délai contacter votre médecin pour avis.

Une sécheresse buccale, observée avec des médicaments tels que Bretaris Genuair, peut, après la prise du médicament au long cours, être associée à des caries dentaires. En conséquence, veillez à préserver votre hygiène buccale.

Arrêtez de prendre Bretaris Genuair et demandez immédiatement un avis médical :

- si vous avez une sensation d'oppression dans la poitrine, une toux, un sifflement ou un essoufflement survenant immédiatement après l'administration de ce médicament. Il peut s'agir de signes d'un bronchospasme.

Enfants et adolescents

Bretaris Genuair n'est pas destiné à une utilisation chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Bretaris Genuair

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous avez utilisé ou utilisez des médicaments similaires pour vos problèmes respiratoires tels que des médicaments contenant du tiotropium, de l'ipratropium. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. L'utilisation de Bretaris Genuair avec ces médicaments n'est pas recommandée.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez de l'être, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser Bretaris Genuair si vous êtes enceinte ou si vous allaitez sauf si votre médecin vous le prescrit.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Bretaris Genuair peut avoir une faible influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament peut provoquer des céphalées, des vertiges ou une vision trouble. Si vous êtes affecté par l'un de ces effets secondaires, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines aussi longtemps que les céphalées n'ont pas disparu, que la sensation de vertige persiste ou que la vision ne s'est pas normalisée.

Bretaris Genuair contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Bretaris Genuair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une inhalation deux fois par jour, le matin et le soir.

Les effets de Bretaris Genuair durent 12 heures ; en conséquence, vous devez essayer d'utiliser votre inhalateur Bretaris Genuair à la même heure tous les matins et tous les soirs. Ceci pour qu'il y ait toujours suffisamment de médicament dans votre corps pour vous aider à respirer plus facilement tout au long du jour et de la nuit. Cela vous aidera également à vous souvenir de le prendre.

La dose recommandée peut être utilisée chez les patients âgés et chez les patients présentant de problèmes rénaux ou hépatiques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

La BPCO est une maladie chronique. Il est recommandé d'utiliser Bretaris Genuair tous les jours, 2 fois par jour, et pas uniquement en cas de survenue de problèmes respiratoires ou d'autres symptômes de la BPCO.

Voie d'administration

Ce médicament est destiné à la voie inhalée.

Consulter le paragraphe « Instructions d'Utilisation » à la fin de cette notice pour des instructions sur la façon d'utiliser l'inhalateur Genuair. Si vous n'arrivez pas bien à utiliser Bretaris Genuair, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous pouvez utiliser Bretaris Genuair à tout moment avant ou après la prise d'aliments ou de boisson.

Si vous avez utilisé plus de Bretaris Genuair que vous n'auriez dû

Si vous pensez que vous avez utilisé plus de Bretaris Genuair que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Bretaris Genuair

Si vous oubliez une dose de Bretaris Genuair, inhalez la dose dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de votre dose suivante, ne prenez pas la dose manquée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Bretaris Genuair

Ce médicament est destiné à une utilisation au long cours. Si vous souhaitez arrêter ce traitement, parlez-en d'abord à votre médecin, car vos symptômes pourraient empirer.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dans de rares cas, ce médicament peut causer des réactions allergiques (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000). Arrêtez le médicament et contactez immédiatement votre médecin en cas de gonflement du visage, de la gorge, des lèvres ou de la langue (avec ou sans difficultés à respirer ou à déglutir), des sensations vertigineuses ou des évanouissements, d'accélération inexplicables des battements cardiaques ou d'éruption cutanée sévère avec démangeaisons (urticaire) car il peut s'agir de symptômes d'une réaction allergique.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors de l'utilisation de Bretaris Genuair :

Fréquents : *peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10*

- Céphalées
- Inflammation des sinus (sinusite)
- Rhume (rhinopharyngite)
- Toux
- Diarrhée

- Nausées

Peu fréquents : *peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100*

- Vertiges
- Sécheresse buccale
- Voix enrouée (dysphonie)
- Inflammation buccale (stomatite)
- Accélération du rythme cardiaque (tachycardie)
- Sensation de battements de cœur (palpitations)
- Difficulté à uriner (rétention urinaire)
- Vision trouble
- Rash cutané
- Démangeaisons de la peau

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Bretaris Genuair

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte de l'inhalateur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver l'inhalateur Genuair à l'intérieur de l'emballage jusqu'au début de la période d'administration.

À utiliser dans les 90 jours suivant l'ouverture de l'emballage.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage extérieur est endommagé ou présente des signes visibles de détérioration.

Une fois que vous avez pris la dernière dose, cet inhalateur doit être éliminé. Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bretaris Genuair

- La substance active est le bromure d'aclidinium. Chaque dose délivrée contient 375 microgrammes du bromure d'aclidinium équivalent à 322 microgrammes d'aclidinium.
- L'autre composant est le lactose (se référer à la section 2. « Bretaris Genuair contient du lactose »).

Qu'est-ce que Bretaris Genuair et contenu de l'emballage extérieur

Bretaris Genuair est une poudre blanche ou quasi-blanche.

L'inhalateur Genuair est de couleur blanche avec un compteur de doses intégré et un bouton d'administration de couleur verte. L'embout buccal est couvert d'un capuchon protecteur amovible de couleur verte. Il est fourni dans un emballage en plastique.

Présentations fournies :

Carton contenant 1 inhalateur de 30 doses.

Carton contenant 1 inhalateur de 60 doses.
Carton contenant 3 inhalateurs de 60 doses chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Covis Pharma Europe B.V.
Tél/Tel: 80013067

Lietuva

UAB "BERLIN CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Deutschland

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

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

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

Eesti

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

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

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

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

France

MENARINI France

Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.

Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.

Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 1800937485

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.

Sími: 8007279

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 544 30 730

Italia

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Tel: +39 02 5165551

Suomi/Finland

Covis Pharma Europe B.V.

Puh/Tel: 0800413687

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.

Τηλ: 80091079

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 0200898678

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.

Tel: 08004334029

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'Utilisation

Cette rubrique contient des informations sur la façon d'utiliser votre inhalateur Genuair. Il est important que vous lisiez ces informations car le fonctionnement de Genuair peut être différent de celui des autres inhalateurs que vous avez utilisé auparavant. Si vous avez d'autres questions sur la façon d'utiliser votre inhalateur, demandez de l'aide à votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère.

Ces Instructions d'Utilisation se divisent en plusieurs rubriques :

- Pour commencer
- Etape 1 : Préparer votre dose
- Etape 2 : Inhaler votre médicament
- Informations complémentaires

Pour commencer

Lisez ces Instructions d'Utilisation avant de commencer à utiliser votre inhalateur.

Familiarisez-vous avec les éléments de votre inhalateur Genuair.

Fenêtre de contrôle

Vert = inhalateur prêt à l'emploi

Compteur de doses

Bouton vert

Capuchon protecteur

Fenêtre de contrôle

Rouge = confirme une inhalation correcte

Embout buccal



Image A

Avant utilisation :

- Avant la première utilisation, déchirez le sachet scellé et sortez l'inhalateur. Jetez le sachet.
- N'appuyez pas sur le bouton vert avant d'être prêt à prendre une dose.
- Retirez le capuchon en appuyant légèrement sur les flèches marquées de chaque côté (Image B).

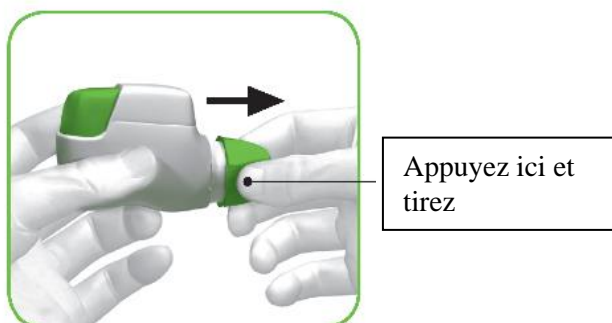


Image B

ETAPE 1 : Préparer votre dose

- 1.1. Regardez dans l'ouverture de l'embout buccal et assurez-vous que rien ne le bloque (Image C).
- 1.2. Regardez la fenêtre de contrôle (qui devrait être rouge, Image C).

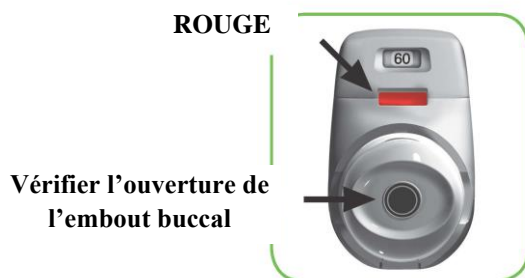


Image C

- 1.3. Tenez l'inhalateur horizontalement avec l'embout buccal face à vous et le bouton vert sur le dessus (Image D).



Image D

- 1.4. Appuyez sur le bouton vert jusqu'en bas pour charger votre dose (Image E).
- Lorsque vous appuyez sur le bouton jusqu'en bas, la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert.

Assurez-vous que le bouton vert soit au-dessus. **N'inclinez pas l'inhalateur.**

1.5. Relâchez le bouton vert (Image F).

Assurez-vous de relâcher le bouton pour que l'inhalateur fonctionne correctement.



Image E



Image F

S'arrêter et Vérifier :

1.6. Assurez-vous que la fenêtre de contrôle soit désormais verte (Image G).

Votre médicament est prêt à être inhalé.

Rendez-vous à '**ETAPE 2 : Inhaler votre médicament**'



Image G

Que faire si la fenêtre de contrôle est encore rouge après avoir appuyé sur le bouton (Image H).



Image H

La dose n'est pas préparée. **Retournez à 'Etape 1 Préparer votre dose' et répétez les étapes 1.1. et 1.6.**

ETAPE 2 : Inhaler votre médicament

Lisez les étapes 2.1. à 2.7. entièrement avant utilisation. N'inclinez pas l'inhalateur.

2.1. Tenez l'inhalateur à distance de votre bouche et **expirez complètement**. N'expirez jamais dans l'inhalateur (Schéma I).

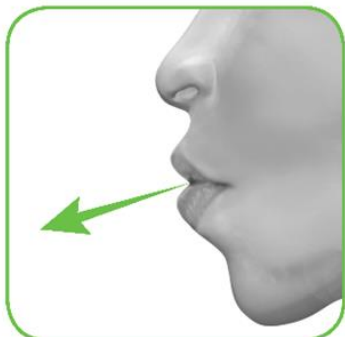


Image I

2.2. Maintenez votre tête droite, placez l'embout buccal entre vos lèvres et pincez vos lèvres fermement autour de l'embout (Image J).



Image J

2.3. Prenez une **profonde inspiration** par la bouche. Maintenez l'inspiration aussi longtemps que possible.

Un « clic » vous indiquera que vous inhalez correctement. Continuez d'inspirer aussi longtemps que possible après avoir entendu le « clic ». Certains patients peuvent ne pas entendre ce « clic ». Utilisez la fenêtre de contrôle pour vérifier que vous avez inhalé correctement.

2.4. Retirez l'inhalateur de votre bouche.

2.5. Retenez votre respiration aussi longtemps que possible.

2.6. Expirez lentement.

Certains patients peuvent avoir une sensation granuleuse en bouche ou un goût légèrement sucré ou amer. Ne prenez pas de dose supplémentaire si vous ne ressentez rien après avoir inhalé.

S'arrêter et Vérifier :

2.7. Assurez-vous que la fenêtre de contrôle soit désormais rouge (Image K). Cela indique que l'inhalation a été correctement effectuée.



Image K

Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours verte après l'inhalation (Image L).



Image L

Cela signifie que vous n'avez pas inhalé votre médicament correctement. **Revenez à 'ETAPE 2 Inhaler votre médicament' et répétez les étapes 2.1. à 2.7.**

Si la fenêtre de contrôle ne passe toujours pas au rouge, vous avez peut-être oublié de relâcher le bouton vert avant d'inhaler, ou vous n'avez peut-être pas inhalé suffisamment profondément. Si cela se produit, réessayez. Assurez-vous d'avoir bien relâché le bouton vert et d'avoir expiré complètement. Prenez alors une profonde inhalation à travers l'embout buccal.

Veillez contacter votre médecin si la fenêtre de contrôle est toujours verte après plusieurs tentatives.

Remplacez le capuchon sur l'embout buccal après chaque utilisation (Image M), pour éviter une contamination de l'inhalateur par de la poussière ou d'autres éléments. Vous devrez jeter votre inhalateur si vous perdez le capuchon protecteur.

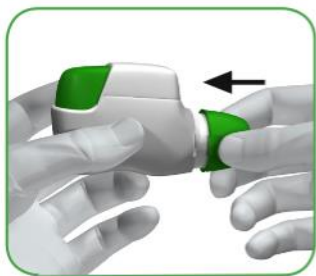


Image M

Informations complémentaires

Que faire si vous préparez une dose non prévue pour une inhalation ?

Conservez votre inhalateur avec le capuchon protecteur en place jusqu'au moment d'inhaler votre médicament, retirez ensuite le capuchon et commencez à l'étape 1.6.

Comment fonctionne l'indicateur de doses ?

- L'indicateur de doses montre le nombre total de doses restant dans l'inhalateur (Image N).
- A la première utilisation, chaque inhalateur contient au moins 60 doses, ou au moins 30 doses, en fonction de la taille du conditionnement.

A chaque fois que vous chargez une dose en appuyant sur le bouton vert, l'indicateur de doses se rapproche du nombre suivant (50, 40, 30, 20, 10 ou 0).

Quand devrez-vous changer d'inhalateur ?

Vous devrez changer d'inhalateur :

- Si votre inhalateur semble endommagé ou si vous perdez le capuchon, ou
- Lorsqu'une **bande rouge** apparaît sur l'indicateur de doses, ce qui signifie que vous approchez de la dernière dose (Image N), ou
- Si votre inhalateur est vide (Image O).

Le compteur de doses descend doucement de 60 à 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Image N

Comment saurez-vous que votre inhalateur est vide ?

Quand le bouton vert ne retournera pas entièrement en position haute et sera bloqué dans une position intermédiaire, vous aurez atteint la dernière dose (Image O). Même, si le bouton vert est bloqué, votre dernière dose pourra toujours être inhalée. Après cela, l'inhalateur ne pourra plus être réutilisé et vous devrez utiliser un nouvel inhalateur.



Image O

Comment nettoyer l'inhalateur ?

N'utilisez JAMAIS d'eau pour nettoyer l'inhalateur, car cela pourrait détériorer le médicament.

Si vous souhaitez nettoyer votre inhalateur, essayez simplement l'extérieur de l'embout buccal à l'aide d'un mouchoir sec ou d'une serviette en papier.