

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEBRALER 50 mcg inhalasyon tozu, kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Glikopironyum bromür63 mikrogram (50 mikrogram glikopironyuma eşdeğer)
Cihazdan serbestlenen doz (SEBRALER cihazının ağız parçasından çıkan doz) 44 mikrogram glikopironyumdur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden üretilir)25,5 mg
Sunset yellow FCF-FD&C Yellow 60,188 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhaler kapsül

Homojen toz karışım içeren turuncu renkli transparan No.3 kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SEBRALER, orta ve ağır KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olgularında düzenli kullanıldığında atak sıklığını azaltmakta, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltebilmekte, ancak uzun dönemdeki FEV1 düşüşünü değiştirmemektedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

Önerilen doz, SEBRALER inhalasyon cihazı kullanılarak bir adet 50 mikrogramlık kapsül içeriğinin günde bir kere inhalasyonudur.

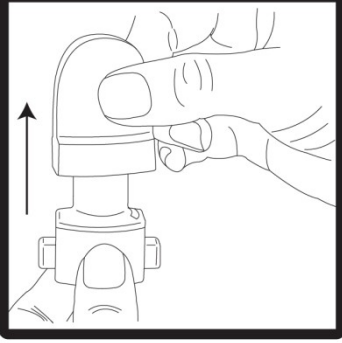

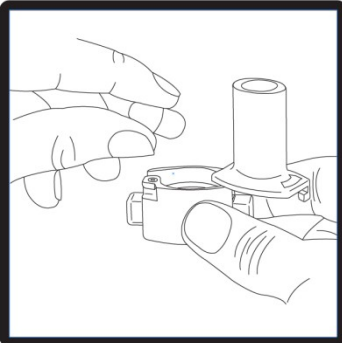

Uygulama şekli:

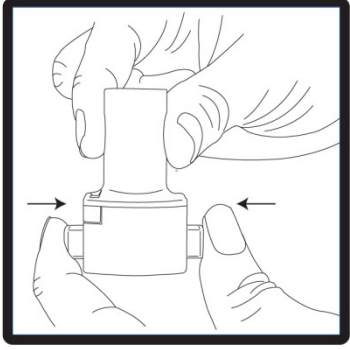
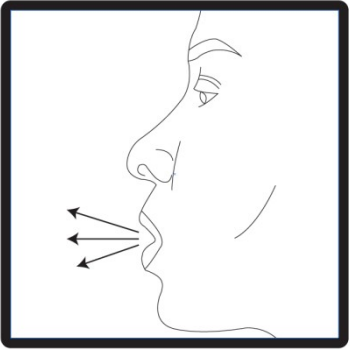

SEBRALER kapsülleri sadece SEBRALER inhalasyon cihazı kullanılarak oral inhalasyon yolu ile uygulanmalıdır. SEBRALER kapsüller yutulmamalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

SEBRALER'in her gün aynı saatte olmak üzere günde bir kez uygulanması önerilmektedir. Bir dozun atlanması durumunda, bir sonraki doz mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Hastalara günde bir dozdan fazla kullanılmaları söylenmelidir.

SEBRALER kapsüller nemden korumak için her zaman blister ambalajında saklanmalı ve KULLANMADAN HEMEN ÖNCE blisterden çıkarılmalıdır.

SEBRALER reçete edilirken, hastalara doğru inhalasyon cihazı kullanımını öğretilmelidir. Nefes alıp vermesinde iyileşme görülmeyen hastalara, ilacı inhale etmek yerine; yutup yutmadıkları sorulmalıdır.

	1. Kapağı çekerek çıkarın.
	2. Cihazın alt kısmını sıkıca tutarken ağız parçasını ok yönünde çevirerek açın.
	3. Kapsülü, ambalajından kullanmadan hemen önce çıkarın. Cihazın tabanındaki kapsül şeklindeki hazneye bir kapsülü yerleştirin.
	4. Ağız parçasını kapalı konuma getirmek için çevirin.

	<p>5. Cihazı dik tutun (ağız parçası yukarıda olacak şekilde) ve kenardaki çıkıntılara eş zamanlı olarak SADECE BİR KEZ basın. Bu şekilde kapsül delindikten sonra kenar çıkıntılarını bırakın. Lütfen dikkat: Bu işlemi yaparken kapsül parçalanabilir ve soluma sırasında küçük kapsül parçalarının ağız ve boğaza kaçma olasılığı vardır. Kapsül parçaları zararsızdır ve yutulduktan sonra hazmedilir. Kapsülün kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarılması ve kapsülü patlatmak için kenar çıkıntılarına sadece bir kez basılması kapsülün parçalanma riskini en aza indirir (bkz. 3. basamak).</p>
	<p>6. Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.</p>
	<p>7. Ağız parçasını ağızınıza yerleştirin ve başınızı hafifçe geriye eğin. Ağız parçası etrafında dudaklarınızı sıkıca kapatın ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alın. Toz dağılırken kapsülün bölmesinde dönmesinden kaynaklanan bir “vızıltı” sesi duyacaksınız. Bu sesi duymadıysanız kapsül bölmesinde sıkışmış olabilir. Bu durumda cihazı açınız ve kapsülü bölmesinde oynatarak gevşetiniz. Kapsülü gevşetmek için düğmelere birden fazla BASMAYINIZ.</p>
<p>8. Nefesinizi tutun: İnhalasyon cihazını ağızınızdan çıkarırken, 5-10 saniye ya da mümkün olduğunca uzun süre nefesinizi tutun. Daha sonra nefesinizi verin. Kapsül içinde toz kalıp kalmadığını kontrol etmek için inhalasyon cihazını açın. Eğer kapsülde toz kalmışsa inhalasyon cihazını kapatın ve 6., 7. ve 8. adımları tekrarlayın. Hastaların büyük kısmı bir ya da iki inhalasyonda kapsülü boşaltabilmektedir. Bazı kişiler ilacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra nadiren kısa süre öksürebilmektedir. Eğer öksürürseniz endişelenmeyin. Kapsül boş olduğu sürece ilacınızı tam dozunda almış olacaksınız.</p>	

9. Kullandıktan sonra boş kapsülü atın ve ağız parçasını kapatın.

İlave bilgiler:

Nadiren kapsülün küçük parçacıkları eleği geçerek ağızınıza gelebilir. Bu durumda parçacıkları dilinizin üzerinde hissedebilirsiniz. Bu parçacıkların yutulması ya da solunması zararlı değildir. Eğer kapsül birden çok kez delinirse (bkz.5.Adım) kapsülün parçalanma şansı artacaktır.

İnhalasyon cihazı nasıl temizlenir?

İnhalasyon cihazınızı asla su ile yıkamayınız. İnhalasyon cihazınızı temizlemek istiyorsanız, toz artıklarını uzaklaştırmak için, ağızlık kısmının içini ve dışını temiz, kuru, pamuksuz bir bezle siliniz. İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

SEBRALER hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda glikopironyuma sistemik maruziyet artabileceğinden SEBRALER sadece beklenen faydalar potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5).

Karaciğer yetmezliği

Hepatik bozukluğu olan hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. SEBRALER başlıca renal yolla atıldığından, karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyet açısından bir artış beklenmemektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon

SEBRALER 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

SEBRALER, 75 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda önerilen dozda kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SEBRALER içeriğindeki aktif maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu söz konusu olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut kullanıma yönelik değildir:

SEBRALER günde bir kez uygulanan uzun vadeli bir idame tedavisi olup, akut bronkospazm epizodlarının acil tedavisi için (yani bir kurtarıcı tedavi olarak) endike değildir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (Hipersensitivite):

Glikopironyum bromür uygulandıktan sonra, hızla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Başta anjiyoödem (nefes alıp vermede veya yutmada güçlükler, dilde, dudaklarda

ve yüzde şişlik dahil), ürtiker veya deri döküntüsü olmak üzere, alerjik reaksiyonu düşündüren belirtiler ortaya çıkarsa SEBRALER tedavisi derhal durdurulmalı ve alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Paradoksal bronkospazm:

Glikopironyum bromürün kullanıldığı klinik araştırmalarda, paradoksal bronkospazm gözlenmemiştir. Fakat diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi SEBRALER uygulaması da yaşamı tehdit edebilen paradoksal bronkospazm ile sonuçlanabilir. Paradoksal bronkospazm olursa, SEBRALER hemen kesilmeli ve alternatif tedavi başlanmalıdır.

Antikolinergik etki:

Diğer antikolinergik ilaçlar gibi, SEBRALER de dar açılı glokom veya idrar retansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hastalara akut dar açılı glokomun belirti ve semptomları açıklanmalı ve bu belirti ve semptomların gelişmesi halinde SEBRALER kullanmayı bırakarak, derhal doktorlarını aramaları söylenmelidir.

Şiddetli renal bozukluğu olan hastalar:

Toplam sistemik maruziyette (EAA_{son}); hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 1,4 kat; şiddetli böbrek yetmezliği ve son evre böbrek rahatsızlığı olan hastalarda 2,2 kat orta şiddetli bir ortalama artış gözlenmiştir.

Diyaliz gerektiren son evre renal hastalık dahil şiddetli renal bozukluğu olan hastalar için (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak/1,73 m²), SEBRALER sadece beklenen fayda potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalar potansiyel istenmeyen etkiler açısından yakından takip edilmelidir.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar:

Stabil olmayan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği, miyokard enfarktüsü öyküsü, aritmi (kronik stabil atrial fibrilasyon hariç), uzun QT sendromu öyküsü olan veya QTc'si (Fridericia yöntemi) uzamış (erkekler için >450 msn veya kadınlar için >470 msn) hastalar klinik çalışmalara dahil edilmediği için, bu hasta gruplarında deneyim kısıtlıdır. SEBRALER, bu hasta gruplarında dikkatle kullanılmalıdır.

Laktoz:

SEBRALER her bir kapsülde 25,5 mg laktoz içermektedir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

SEBRALER, içerdiği sunset yellow FCF-FD&C yellow 6'dan dolayı alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glikopironyum bromür'ün inhale antikolinergik içeren ilaçlarla eş zamanlı uygulaması araştırılmamıştır ve bu nedenle diğer antikolinergiklerde olduğu gibi önerilmemektedir.

Resmi ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiş olmasına rağmen, glikopironyum bromür çoğunlukla KOAH tedavisinde kullanılan diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak klinik ilaç etkileşim belirtisi olmaksızın kullanılmıştır. Bu tıbbi ürünler semptomimetik bronkodilatörler, metilksantinler ve oral veya inhale steroidlerdir.

Her iki ilaç için de kararlı durum koşulları altında, glikopironyum bromür ve bir beta2-adrenerjik agonisti olan oral yolla uygulanan inhale indakaterolün eş zamanlı olarak uygulanması, iki ilacın da farmakokinetiğini etkilememiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir klinik çalışmada, glikopironyumun renal atılımına katkıda bulunduğu düşünülen bir organik katyon taşıyıcısı inhibitörü olan simetidin, glikopironyuma toplam maruziyeti (EAA) %22 artırırken, renal klirensi %23 azaltmıştır. Bu değişikliklerin boyutuna bağlı olarak, glikopironyum bromür simetidin ya da diğer organik katyon taşıyıcısı inhibitörleri ile eş zamanlı olarak uygulandığında, klinik olarak belirgin bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlar için özel öneriler bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. SEBRALER gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

KOAH hastalarında, maruziyet yaşanan gebeliklerle ilgili klinik çalışmalar mevcut değildir. Glikopironyum bromür tavşanlar veya sıçanlarda inhalasyonla uygulamayı takiben teratojenik bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). Sezaryen doğum yapan insanlarda 0,006 mg/kg tekli intramüsküler glikopironyum bromür enjeksiyonundan 86 dakika sonraki umbilikal plazma konsantrasyonları düşüktür. Gebe kadınlarda yeterli deneyim olmadığından, SEBRALER

gebelik sırasında sadece hasta için faydalar fetüs için potansiyel riske gerekçe sağladığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Glikopironyum bromürün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak glikopironyum bromür (metabolitleri dahil) emziren sığırcılarda süte geçmiştir. Emziren kadınlar tarafından SEBRALER kullanımı, sadece kadın için beklenen fayda bebek için olası risklerden fazla olduğunda düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme çalışmaları ve hayvanlarda elde edilen diğer veriler erkekler veya dişilerde fertilite açısından bir endişeye işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SEBRALER'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

En yaygın antikolinergik advers reaksiyon ağız kuruluğu (% 2,4)'dur. Ağız kuruluğu bildirimlerinin çoğunun ürünle ilişkili olduğu düşünülmüş ve bildirimlerden hiçbirinin şiddetli olmadığı, hafif şiddetli olduğu görülmüştür.

Güvenlilik profili yaygın görülmeyen idrar retansiyonu belirtilerini de içeren antikolinergik etkiyle ilişkili diğer semptomlarla karakterizedir. Gastroenterit ve dispepsi dahil gastrointestinal etkiler de gözlenmiştir. Lokal tolerabilite ile ilişkili advers etkiler; boğaz tahrişi, nazofarenjit, rinit ve sinüziti içermektedir. Önerilen dozda SEBRALER kan basıncı ve kalp hızı üzerinde etkilere sahip değildir.

Klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin özeti:

6 ve 12 aylık birleştirilmiş iki pivotal Faz III çalışmanın ilk 6 ayı sırasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre aşağıda sıralanmıştır. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen ilk sırada yer alacak şekilde sıklığa göre sıralanmıştır. Her bir sıklık gruplandırmasında advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre sıralanmıştır. Ayrıca her bir advers ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisi şu dönüşümü temel almaktadır (CIOMS III): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit¹

Yaygın olmayan: Rinit, sistit.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite, anjiyoödem²

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı³

Yaygın olmayan: Hipoestezi.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, çarpıntı.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinüs tıkanıklığı, balgamlı öksürük, boğaz tahrişi, burun kanaması, disfoni

Bilinmiyor: Paradoksal bronkospazm²

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu, gastroenterit.

Yaygın olmayan: Dispepsi, diş çürükleri, bulantı², kusma^{1,2}

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, prurit².

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı^{1,2}

Yaygın olmayan: Ekstremitte ağrısı, göğüste kas-iskelet ağrısı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu³

Yaygın olmayan: Dizüri, üriner retansiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni.

¹ 12 aylık çalışmada glikopironyumda plaseboda daha sık görülmüştür.

² Glikopironyum kullanımı ile ilgili olarak onay sonrası pazarlama deneyimleri ile bildirimler alınmıştır. Bu bildirimler kesin olmayan ölçekte bir popülasyon tarafından gönüllü olarak

bildirildiğinden, sıklığını güvenilir şekilde değerlendirmek ve ilaca maruziyetle nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Bu nedenle sıklık klinik araştırma tecrübelerinden hesaplanmıştır.

³ Yalnızca 75 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda glikopironyumda plasebodan daha yüksektir.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Birleştirilmiş 6 aylık çalışmada glikopironyum ve plasebo için ağız kuruluğu sıklığı sırasıyla %2,2 ve %1,1; uykusuzluk %1 ve %0,8; gastroenterit %1,4 ve %0,9 olarak belirlenmiştir.

Ağız kuruluğu, genellikle tedavinin ilk 4 haftasında bildirilmiş olup, hastaların çoğunda ortalama süre dört hafta olarak belirlenmiştir. Ancak vakaların %40'ında semptomlar 6 aylık sürenin tamamı boyunca devam etmiştir. 7 ile 12. aylar arasında yeni ağız kuruluğu vakaları bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Çok yüksek dozlarda antikolinergik belirti ve semptomlara neden olabilir.

SEBRALER kapsüllerin kazayla yutulması sonucu akut intoksikasyon, düşük oral biyoyararlanımdan ötürü (yaklaşık %5) olası değildir.

Sağlıklı gönüllülerde 150 mikrogram glikopironyum bromürün (120 mikrogram glikopironyuma eşdeğer) i.v. uygulanmasını takiben pik plazma düzeyleri ve toplam sistemik maruziyet, önerilen glikopironyum dozu (günde bir kez 50 mikrogram) ile elde edilen kararlı durumdaki pik ve toplam maruziyetten sırasıyla yaklaşık 50 kat ve 6 kat daha yüksek olup, iyi tolere edilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar; Antikolinergikler

ATC kodu: R03BB06

Etki mekanizması:

Glikopironyum KOAH'ın günde bir kez uygulanan bronkodilatör idame tedavisine yönelik inhale uzun etkili muskarinik reseptör antagonistidir (antikolinergik). Parasempatik sinirler solunum yollarındaki önemli bronkokonstriktif nöral yolak olup, kolinerjik tonüs KOAH'ta solunum yolu tıkanıklığının kritik geri dönüşümlü bileşenidir.

Glikopironyum bromür, asetilkolinin solunum yolu düz kas hücreleri üzerindeki bronkokonstriktör etkisini bloke ederek ve böylece solunum yollarını genişleterek iş görür.

Glikopironyum bromür yüksek afiniteli bir muskarinik reseptör antagonistidir. Yarışmalı bağlanma çalışmalarında insan M2 reseptörlerine kıyasla insan M3 reseptörleri için seçiciliği >4 kat daha fazla olmuştur. Klinik çalışmalarda inhalasyondan sonra etki başlangıcı ve gözlenen reseptöre bağlanma/reseptörden ayrılma kinetik parametreleri ile kanıtlandığı üzere hızlı bir etki başlangıcına sahiptir.

Uzun etki süresi kısmen, i.v. uygulamadan sonraki yarılanma ömrünün tersine, glikopironyum bromür inhalasyon cihazı ile inhalasyondan sonra glikopironyum için uzamış terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile gösterildiği üzere akciğerlerde kalıcı ilaç konsantrasyonlarına bağlanabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Farmakodinamik etkiler:

Klinik Faz III geliştirme programı iki faz III çalışmayı içermiştir: her ikisi de orta- ağır KOAH klinik tanılı hastalar ile gerçekleştirilen biri plasebo kontrollü 6 aylık çalışma ve diğeri plasebo ve aktif kontrollü 12 aylık çalışma (günde bir kez açık etiketli tiotropium 18 mikrogram).

Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler

Günde bir kez glikopironyum 50 mikrogram bir dizi klinik çalışmada akciğer fonksiyonunda istikrarlı ve istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlamıştır (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim FEV₁, zorlu vital kapasite FVC ve inspiratuvar kapasite IC). Faz III çalışmalarda bronkodilatör etkiler ilk dozdan sonraki 5 dakika içinde görülmüştür ve ilk dozdan itibaren 24 saatlik zaman aralığında korunmuştur. 6 ve 12 aylık çalışmalarda bronkodilatör etkide zaman içinde bir azalma olmamıştır. Etkinin büyüklüğü, başlangıçta hava yolundaki kısıtlanmanın geri dönüşlülük (reversibilite) derecesine (geri dönüşlülük, kısa etkili muskarinik antagonist grubu bronkodilatör kullanılarak ölçülmüştür) bağlı olmuştur: başlangıçta en düşük derecede geri dönüşlülüğe (<%5) sahip hastalar genellikle başlangıçta daha yüksek derecede geri dönüşlülüğü (≥%5) olan hastalardan daha düşük bronkodilatör yanıt sergilemiştir. 12. haftada (birincil sonlanım noktası), glikopironyum, plaseboya göre, çukur FEV₁ değerini, başlangıçta en düşük derecede geri dönüşlülüğe (<%5) sahip hastalarda 72 mL ve başlangıçta daha yüksek derecede geri dönüşlülüğe (≥%5) sahip hastalarda 113 mL yükseltmiştir (her ikisi için p<0,05).

Uzun dönem klinik çalışmalar (6 ay ve 1 yıl)

6 aylık çalışmada glikopironyum, plaseboya göre, FEV1 değerini birinci dozdan sonraki 5 dakika içerisinde 93 mL ve dozdan sonraki 15 dakika içerisinde 144 mL yükseltmiştir (her ikisi için p<0,001).

12 aylık çalışmada düzelmeler dakikada 87 mL ve 15 dakikada 143 mL şeklinde olmuştur (her ikisi için p<0,001). 12 aylık çalışmada, glikopironyum, 1. günde ve 26. haftada tiotropium ile

karşılaştırıldığında FEV1 değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve 12. hafta ve 52. haftada dozdan 4 saat sonra tiotropiuma kıyasla FEV1 değerinde sayısal olarak daha büyük değerler sağlamıştır.

İlk dozda ve 1 yıl sonunda görülen doz aralığının sonundaki (24. saat) FEV1 değerleri benzer olmuştur. 12. haftada (birincil sonlanım noktası), glikopironyum, çukur FEV1 değerini plaseboya göre, 6 aylık çalışmada 108 mL ve 12 aylık çalışmada 97 mL artırmıştır (her ikisi için $p<0,001$). 12 aylık çalışmada, plaseboya kıyasla tiotropiumda düzelme 83 mL şeklinde olmuştur ($p<0,001$).

Semptomatik sonuçlar

Günde bir kez 50 mikrogram dozunda uygulanan glikopironyum, Geçiş Dispne İndeksi (TDI) ile değerlendirilen nefes darlığını anlamlı düzeyde azaltmıştır. 6 ve 12 aylık pivot çalışmaların birleştirilmiş bir analizinde, plasebo ile karşılaştırıldığında glikopironyum bromür ile tedavi edilen hastaların istatistiksel olarak daha yüksek bir yüzdesi, 26. haftada TDI fokal skorunda 1 puan veya daha yüksek bir düzelme ile yanıt vermiştir (sırasıyla %46,4 ve %58,4, $p<0,001$). Bu bulgular tiotropium kullanan hastalara benzerdir; hastaların %53,4'ünde 1 puan veya daha yüksek bir düzelme ile yanıt vermiştir (plasebo ile karşılaştırmada, $p<0,009$).

Günde bir kez glikopironyum ayrıca St. George Solunum Anketi (SGRQ) kullanılarak ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermiştir. 6 ve 12 aylık pivot çalışmaların birleştirilmiş bir analizi, plasebo ile karşılaştırıldığında glikopironyum ile tedavi edilen hastaların istatistiksel olarak daha yüksek bir yüzdesinin, 26. haftada SGRQ'da 4 puanlık veya daha yüksek bir düzelme ile yanıt verdiğini bulmuştur (sırasıyla %57,8 ve %47,6, $p<0,001$). Tiotropium ile tedavi edilen hastaların %61,0'ı SGRQ'da 4 puanlık veya daha yüksek bir düzelme ile yanıt vermiştir (plaseboya göre $p=0,004$).

KOAH alevlenmelerinde azalma

6 ve 12 aylık pivot çalışmalarında KOAH alevlenme verileri toplanmıştır. İki çalışmada da orta veya ağır bir alevlenme (sistemik kortikosteroidlerle ve/veya antibiyotiklerle tedavi ya da hastaneye yatış gerektiren şekilde tanımlanır) geçiren hastaların yüzdesi azalmıştır. 6 aylık çalışmada orta veya ağır bir alevlenme yaşayan hastaların yüzdesi glikopironyum ile %17,5 ve plasebo ile %24,2 olmuştur (Risk oranı: 0,69, $p=0,023$); 12 aylık çalışmada ise bu değer glikopironyum için %32,8, plasebo için ise %40,2 olmuştur (Risk oranı: 0,66, $p=0,001$). 6 ve 12 aylık çalışmaların ilk 6 aylarının birleştirilmiş bir analizinde, plasebo ile karşılaştırıldığında glikopironyum ilk orta veya ağır alevlenmeye kadar geçen süreyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzatmış ve orta veya ağır alevlenme oranını azaltmıştır (0,53 alevlenme/yıl karşısında 0,77 alevlenme/yıl, $p<0,001$). Bu birleştirilmiş analiz ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında glikopironyum ile tedavi edilen daha az sayıda hastanın, hastanede kalış sırasında alevlenme yaşadığını göstermiştir (%1,7 karşısında %4,2, $p=0,003$).

Diğer etkiler

Günde bir kez glikopironyum kurtarıcı ilaç (salbutamol) kullanımını, plaseboya göre sırasıyla 6 ve 12 aylık çalışmalarda 26 haftada 0.46 puf/gün ($p=0,005$) ve 52 haftada 0,37 puf/gün ($p=0,039$) azaltmıştır.

Egzersiz toleransının, maksimum altı (%80) iş yükünde bisiklet ergometresi (maksimum altı egzersiz tolerans testi) ile test edildiği 3 haftalık bir çalışmada, sabah uygulanan glikopironyum, ilk dozdan itibaren dinamik hiperinflasyonu azaltmış ve egzersiz dayanıklılık süresini uzatmıştır. Tedavinin ilk gününde egzersiz sırasında plaseboya göre inspiratuar kapasite 230 mL yükselmiş ve egzersiz dayanıklılık süresi 43 saniye artmıştır (%10 artış). Üç haftalık tedavi sonrasında plaseboya göre glikopironyum ile inspiratuar kapasitede elde edilen düzleme, ilk güne benzer olmuş (200 mL), ancak egzersiz dayanıklılık süresi ilk günden farklı olarak 89 saniye artmıştır (%21 artış). Borg ölçekleri kullanılarak, glikopironyum'un egzersiz sırasında dispne ve bacak rahatsızlığını azalttığı bulunmuştur. glikopironyum ayrıca Geçiş Dispne İndeksi ile ölçülen istirahat sırasındaki dispneyi azaltmıştır.

Sekonder farmakodinamik etkiler

KOAH hastalarında 176 mikrograma varan dozlarda glikopironyum ile ortalama kalp atım hızında ya da QTc aralığında bir değişiklik gözlenmemiştir. 73 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilen detaylı bir QT çalışmasında, tek bir inhale 352 mikrogram glikopironyum dozu (terapötik dozun 8 katı), plasebo ile karşılaştırıldığında, QTc aralığını uzatmamış ve kalp atım hızını biraz azaltmıştır (maksimal etki -5,9 bpm; 24 saatte ortalama etki -2,8 bpm). İntravenöz yolla uygulanan 150 mikrogram glikopironyum bromürün (120 mikrogram glikopironyuma eşdeğer) kalp atım hızı ve QTc aralığı üzerindeki etkisi genç sağlıklı erişkinlerde araştırılmıştır. Kararlı durumda cihazın ağız parçasından çıkan doz olan 44 mikrogram glikopironyumun inhalasyonundan sonra yaklaşık 50 kat daha yüksek pik maruziyetler (C_{maks}) elde edilmiştir ve taşikardi ya da QTc uzamasına neden olmamıştır. Genç sağlıklı gönüllülerde antikolinergik bileşiklere düşük maruziyetlerin bilinen bir etkisi olan kalp atım hızında hafif bir azalma gözlenmiştir (plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama fark 24 saatte 2 bpm).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, KOAH'ta pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde glikopironyum ile çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Glikopironyum inhalasyon cihazı kullanılarak oral inhalasyonu takiben, glikopironyum hızla emilmiş ve doz sonrası 5. dakikada pik plazma düzeylerine erişmiştir.

Glikopironyum inhalasyon cihazı aracılığıyla solunan glikopironyumun mutlak biyoyararlanımının ağız parçasından çıkan doz olan 44 mikrogram üzerinden yaklaşık % 45 olduğu hesaplanmıştır. İnhalasyonu takiben sistemik maruziyetin yaklaşık %90'ı akciğer

emiliminden ve %10'u gastrointestinal emilimden kaynaklanmaktadır. Oral yolla uygulanan glikopironyumun mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %5 olduğu hesaplanmıştır.

KOAH'lı hastalarda tekrarlanan günde bir kez inhalasyonu takiben, glikopironyumun kararlı durum farmakokinetiğine tedaviden sonraki bir hafta içinde erişilmiştir. 50 mikrogram günde bir kez doz uygulama rejimi için glikopironyumun kararlı durum ortalama piki ve çukur plazma konsantrasyonları sırasıyla 166 pikogram /mL ve 8 pikogram /mL'dir. Günde bir kez uygulanan 100 ve 200 mikrogram'lık dozlarla glikopironyumun kararlı durum maruziyeti (doz uygulama aralığında EAA) ilk dozdan sonra yaklaşık 1,4 ila 1,7 kat daha yüksektir.

Dağılım:

i.v. uygulamadan sonra, glikopironyumun kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 83 L ve terminal fazdaki dağılım hacmi (V_z) 376 L'dir. İnhalasyonu takiben terminal fazdaki belirgin dağılım hacmi yaklaşık 20 kat daha yüksek olup, bu değer inhalasyondan sonra çok daha yavaş eliminasyonu yansıtmaktadır. Glikopironyumun *in vitro* insan plazma proteinine bağlanması 1 ila 10 ng/mL'lik konsantrasyonlarda %38 ila %41'dir.

Biyotransformasyon:

In vitro metabolizma çalışmaları, hayvanlar ve insanlar arasında glikopironyum bromür için tutarlı metabolik yollar göstermiştir. Çeşitli mono ve bi-hidroksile metabolitlerle sonuçlanan hidroksilasyon ve karboksilik asit türevi (M9) oluşumu ile sonuçlanan direkt hidroliz görülmüştür. *In vivo* ortamda M9, inhale glikopironyum bromürün yutulmuş doz fraksiyonundan oluşmaktadır. Tekrarlanan inhalasyondan sonra insanların idrarında glikopironyumun glukuronid ve/veya sülfat konjugatları bulunmuş olup, bunlar dozun yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır.

In vitro araştırmalar çoklu CYP izoenzimlerinin glikopironyumun oksidatif biyotransformasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. Glikopironyum metabolizmasının inhibisyonu veya induksiyonunun etkin maddeye sistemik maruziyette belirgin bir değişikliğe neden olması beklenmez.

In vitro inhibisyon çalışmaları glikopironyum bromürün CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4/5, dışarı akış taşıyıcıları MDR1, MRP2 veya MXR ve içeri alım taşıyıcıları OCT1 veya OCT2'yi inhibe etme kapasitesi olmadığını göstermiştir. *In vitro* enzim induksiyonu çalışmaları test edilen hiçbir sitokrom P450 izoenzimi ve UGT1A1 ve taşıyıcı MDR1 ve MRP2'de glikopironyum bromür tarafından klinik açıdan ilgili bir induksiyon göstermemiştir.

Eliminasyon:

İnsanlara [³H]-işaretli glikopironyum bromürün i.v. yolla uygulanmasından sonra, 48. saatte radyoaktivite için ortalama üriner atılım dozun %85'ini oluşturmuştur. Safrada dozun ilave %5'i tespit edilmiştir. Bu nedenle kütle denkliği neredeyse tamdır.

Ana ilacın renal eliminasyonu sistemik olarak mevcut glikopironyumun toplam klirensinin yaklaşık %60 ila 70'ini oluştururken, renal dışı klirens prosesleri yaklaşık %30 ila 40'ını oluşturur. Safra klirens renal dışı klirens katkısında bulunur ancak renal dışı klirensin büyük çoğunlukla metabolizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Glikopironyum dozu inhalasyonunu takiben, glikopironyumun ortalama renal klirensi 17,4 ve 24,4 L/s aralığındadır. Aktif tübül sekresyon glikopironyumun renal eliminasyonuna katkıda bulunur. 50 mikrogram dozun %23'üne kadarı idrarda ana ilaç olarak tespit edilmiştir.

Glikopironyum plazma konsantrasyonları çok fazlı bir şekilde azalmıştır. Ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü intravenöz (6,2 saat) ve oral (2,8 saat) uygulamadan sonrakine kıyasla inhalasyondan sonra (33 ila 57 saat) çok daha uzun sürmüştür. Eliminasyon paterni inhalasyondan sonra 24. saatte ve sonrasında sürekli akciğer emilimi ve/veya sistemik dolaşıma glikopironyum transferini düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

KOAH'da farmakokinetik kararlı durumda hastaların sistemik maruziyetinin yanı sıra glikopironyumun toplam üriner atılımı da ağız parçasından çıkan doz olan 44 mikrogram üzerinden değerlendirildiğinde 44 mikrogram ila 176 mikrogram'lık doz aralığında neredeyse dozla orantılı olarak artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır. Glikopironyum başlıca renal atılım yoluyla sistemik dolaşımdan temizlenir (bkz. Bölüm 5.2). Glikopironyumun karaciğer metabolizmasındaki bozukluğun, sistemik maruziyette klinik olarak belirgin bir artışla sonuçlandığı düşünülmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu glikopironyum bromüre sistemik maruziyet üzerinde bir etkiye sahiptir. Hafif ve orta şiddette böbrek bozukluğu olan gönüllülerde toplam sistemik maruziyette (EAA_{son}) 1,4 kata varan ve şiddetli renal bozukluğu ve son evre böbrek hastalığı olan gönüllülerde 2,2 kata varan ortalama bir artış gözlenmiştir.

Bir popülasyon farmakokinetiği analizi kullanıldığında, hafif ve orta derecede böbrek bozukluğu olan (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı $eGFR \geq 30$ mL/dak/1,73m²) KOAH hastalarında, glikopironyumun önerilen dozda kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

Diyaliz gerektiren son evre renal hastalık dahil şiddetli renal bozukluğu olan hastalar için (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı $eGFR < 30$ mL/dak/1,73 m²), SEBRALER sadece beklenen fayda potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

KOAH sadece yetişkinlere ilişkin bir endikasyon olduğundan, SEBRALER 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

KOAH hastaları verilerinin popülasyon farmakokinetik analizi yaş ve vücut ağırlığının, sistemik maruziyetin hastalar arası değişkenliğine neden olabileceğini belirlemiştir.

Yaş, cinsiyet, kilo, ırk:

KOAH hastalarında verilere ilişkin bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, vücut ağırlığı ve yaş sistemik maruziyette hasta bazında çeşitliliğe katkıda bulunan faktörler olarak belirlenmiştir. Günde bir kez SEBRALER tüm yaş ve vücut ağırlığı gruplarında güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Cinsiyet, sigara kullanma durumu ve başlangıç FEV₁ değeri sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkiye sahip değildir.

Japon ve Beyaz ırktan olan gönüllüler arasında glikopironyum bromürün inhalasyonunu takiben toplam sistemik maruziyet (EAA) açısından önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Diğer etnik köken ve ırklar açısından yeterli farmakokinetik verisi mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Tekrarlanan doz inhalasyonu toksisitesi çalışmaları sırasında gözlenen etkiler, hafif lokal iritasyon veya glikopironyum bromürün beklenen farmakolojik etkisindeki alevlenmelere bağlanmıştır. Bunlar arasında köpeklerde kalp hızındaki hafif ila orta dereceli artışlar ve sıçanlar ve köpeklerde salya, gözyaşı ve Harder bezleri ile farenkste azalmış sekresyonla ilişkili bir dizi geri dönüşümlü değişiklik yer almaktadır. Sıçanlarda kronik çalışmalar sırasında gözlenen lens opasiteleri diğer muskarinik antagonistler için tanımlanmış olup, hastalarda terapötik kullanımı açısından kısıtlı öneme sahip türe özgü değişiklikler oldukları düşünülmüştür. Sıçanların solunum yolundaki bulgular nazal kavitede ve larenkste, hafif lokal iritasyonla tutarlı enflamasyon ile dejeneratif/rejeneratif değişiklikleri içermiştir.

Sıçanlarda akciğerde bronşiyoloalveolar bağlantıda minimum epitel değişiklikleri de gözlenmiş olup, bunlar hafif adaptif yanıt olarak kabul edilmiştir. Bu bulguların tümü maksimum insan maruziyetinden fazla olduğu kabul edilen maruziyetlerde gözlenmiş olduğundan, klinik kullanım sırasında kısıtlı ilgiye sahiptir.

Genotoksisite çalışmaları glikopironyum bromür için mutajenik veya klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Transjenik farelerde oral uygulama ve sıçanlarda inhalasyon uygulaması ile yapılan karsinogenesis çalışmaları farelerde insanlar için günde bir kez 50 mikrogramlık

önerilen maksimum dozdan yaklaşık 53 kat ve sıçanlarda 75 kat daha yüksek sistemik maruziyetlerde (EAA) karsinojenisite kanıtı olmadığını ortaya koymuştur.

Glikopironyum bromür için yayınlanmış veriler hiçbir üreme toksisitesi problemine işaret etmemektedir. Glikopironyum sıçanlarda veya tavşanlarda inhalasyon uygulamasını takiben teratojenik bulunmamıştır. Sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları ve hayvanlarda elde edilen diğer veriler ne erkek ne de dişi pre ve post natal gelişiminde fertiliteye ilişkin bir endişeye yol açmamıştır.

Gebe fareler, tavşanlar ve köpeklerin plasental bariyerinden önemli ölçüde glikopironyum bromür ve metabolitleri geçişi görülmemiştir. Glikopironyum bromür (metabolitleri dahil) emziren sıçanların sütüne geçmiş olup, sütte annenin kanındakinden 10 kat daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden üretilir)

Kapsül içeriği:

Sunset yellow FCF-FD&C Yellow 6

Hypromellose

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak OPA-Alu-PVC folyo ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmıştır. Blisterler karton kutuda separatör içerisinde monodoz kuru toz inhaler cihazı ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır. Her bir karton kutu 3 adet blister, her bir blister 10'ar adet kapsül veya 9 adet blister, her bir blister 10'ar adet kapsül ile plastik separatör içerisinde 1 adet cihaz (Monodoz kuru toz inhaler) içermektedir.

Her bir karton kutu 30 veya 90 adet turuncu renkli, HPMC kapsül ile plastik separatör içerisinde 1 adet kuru toz inhaler cihazı içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2018/468

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: