

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEEBRİ BREEZHALER 50 mikrogram inhaler kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Glikopironyum bromür 63 mikrogram (50 mikrogram glikopironyuma eşdeğer)

Cihazdan serbestlenen doz (SEEBRİ BREEZHALER cihazının ağız parçasından çıkan doz) 44 mikrogram glikopironyumdur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 24,900 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhaler kapsül

İçerisinde beyaz toz bulunan, şeffaf turuncu kapsüllerin üzerindeki siyah çizginin altında siyah renkte firma logosu "b", siyah çizginin üst kısmında siyah renkte ürün kodu "GPL50" basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SEEBRİ BREEZHALER, 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:

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

Uygulama şekli:



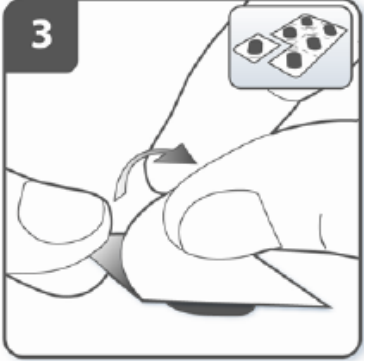

SEEBRİ BREEZHALER kapsülleri sadece SEEBRİ BREEZHALER inhalasyon cihazı kullanılarak oral inhalasyon yolu ile uygulanmalıdır. SEEBRİ BREEZHALER kapsüller yutulmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).



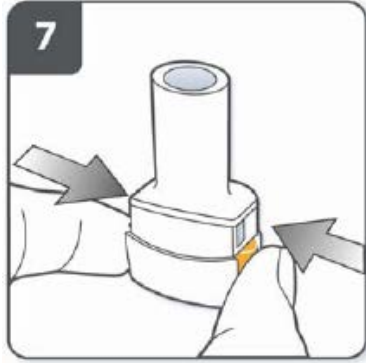

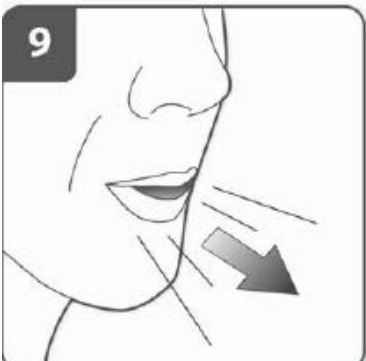
SEEBRİ BREEZHALER'in her gün aynı saatte olmak üzere günde bir kez uygulanması önerilmektedir. Bir dozun atlanması durumunda, bir sonraki doz mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Hastalara günde bir dozdan fazla kullanmamaları söylenmelidir.





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

SEEBRİ BREEZHALER reçete edilirken, hastalara doğru inhalasyon cihazı kullanımı öğretilmelidir.

Kullanıma ilişkin talimatlar:

	<p>Kapağı çıkarın.</p>
	<p>İnhalasyon cihazını açın: İnhalasyon cihazının tabanını sıkıca tutun ve ağızlığı eğerek inhalasyon cihazını açın.</p>
	<p>Kapsülü hazırlayın: Blister kartındaki blisterlerden birini, tırtıklı kısımdan kopararak ayırın ve koruyucu kağıdı soyarak kapsülü çıkarın.</p> <p>Kapsülü folyodan basarak çıkarmayın.</p>
	<p>Bir SEEBRİ BREEZHALER inhaler kapsülü çıkarın: Kapsüller daima blisterde saklanmalı ve sadece KULLANIMDAN HEMEN ÖNCE çıkarılmalıdır.</p> <p>Kuru ellerle, kapsülü blisterden çıkarınız.</p> <p>SEEBRİ BREEZHALER inhaler kapsülü yutmayınız.</p>

	<p>Kapsülü yerleştirin: Kapsülü kapsül haznesinin içerisine yerleştirin.</p> <p>Kapsülü hiçbir zaman doğrudan ağızlığa yerleştirmeyin.</p>
	<p>İnhalasyon cihazını kapatın: İnhalasyon cihazını bir "klik" sesi duyacak şekilde tamamen kapatın.</p>
	<p>Kapsülün delinmesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını ağızlık kısmı yukarı bakacak şekilde dik tutun. • Her iki taraftaki düğmelere aynı anda sıkıca basın. Bu şekilde kapsül delinmiş olacaktır. • Kapsül delinirken bir "klik" sesi duyacaksınız. <p>Delme düğmelerine bir kereden fazla basmayın.</p>
	<p>Delme düğmelerini tamamen serbest bırakın.</p>
	<p>Nefes verin: Ağızlığı ağızınıza yerleştirmeden önce nefesinizi tam olarak verin.</p> <p>Asla ağızlığın içine üflemeyin.</p>

	<p>İlacı içinize çekin: İçinize çekmeden önce;</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını şekilde görüldüğü gibi tutun. Yandaki düğmeler sağa ve sola bakmalıdır (yukarıya ve aşağıya değil). • Ağızlığı ağızınıza yerleştirin ve dudaklarınız ile ağızlığın çevresini sıkı bir şekilde kapatın. Hızlı, fakat kesintisiz ve olabildiğince derin bir nefes alın. Delme düğmelerine basmayın.
	<p>Not: İnhalasyon cihazı aracılığıyla nefes alırken, kapsül hazne içinde dönecektir ve bu sırada bir 'vızıldama' sesi duymanız gerekir. İlaç akciğerlerinize doğru giderken ağızınızda şeker tadı hissedeceksiniz.</p> <p>Eğer bir vızıldama sesi duymazsanız kapsül, kapsül bölmesinde sıkışmış olabilir. Böyle bir durumun meydana gelmesi durumunda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını açın ve cihazın tabanına hafifçe vurarak dikkatlice kapsülü gevşetin. Kapsülü gevşetmek için delme düğmelerine basmayın. • Gerekli olduğunda 9. ve 10. adımları tekrar edin.
	<p>Nefesinizi tutun: İnhalasyon cihazını ağızınızdan çıkarırken, 5-10 saniye ya da mümkün olduğunca uzun süre nefesinizi tutun. Daha sonra nefesinizi verin.</p> <p>Kapsül içinde toz kalıp kalmadığını kontrol etmek için inhalasyon cihazını açın. Eğer kapsülde toz kalmışsa inhalasyon cihazını kapatın ve 9., 10., 11. ve 12. adımları tekrarlayın. Hastaların büyük kısmı bir ya da iki inhalasyonda kapsülü boşaltabilmektedir.</p> <p>Bazı kişiler ilacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra nadiren kısa süre öksürebilmektedir. Eğer öksürürseniz endişelenmeyin. Kapsül boş olduğu sürece ilacınızı tam dozunda almış olacaksınız.</p>
	<p>Kapsülü çıkarın: Günlük SEEBRİ BREEZHALER dozunu almayı bitirdikten sonra ağızlığı tekrar açın ve kapsül bölmesini eğerek boş kapsülü çıkartın. İnhalasyon cihazını kapatın ve kapağı yerine takın.</p> <p>Kapsülleri SEEBRİ Breezhaler inhalasyon cihazı içinde saklamayın.</p>

İlave bilgiler:

Nadiren kapsülün küçük parçacıkları eleği geçerek ağzınıza gelebilir. Bu durumda parçacıkları dilinizin üzerinde hissedebilirsiniz. Bu parçacıkların yutulması ya da solunması zararlı değildir. Eğer kapsül birden çok kez delinirse (bkz. 7. 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:**

SEEBRİ BREEZHALER hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda SEEBRİ BREEZHALER sadece beklenen faydalar potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5).

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik bozukluğu olan hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. SEEBRİ BREEZHALER başlıca renal atılımla temizlendiğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyet açısından bir artış beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon: KOAH sadece yetişkinlere ilişkin bir endikasyon olduğundan, SEEBRİ BREEZHALER 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

SEEBRİ BREEZHALER, 75 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda önerilen dozda kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İçeriğindeki aktif maddeye veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu söz konusu olabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut kullanıma yönelik değildir:

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

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi SEEBRİ BREEZHALER uygulaması da yaşamı tehdit edebilen paradoksal bronkospazm ile sonuçlanabilir. Paradoksal bronkospazm oluşursa, SEEBRİ BREEZHALER hemen kesilmeli ve alternatif tedavi başlanmalıdır.

Antikolinergik etki:

Diğer antikolinergik ilaçlar gibi, SEEBRİ BREEZHALER 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 SEEBRİ BREEZHALER kullanmayı bırakarak, derhal doktorlarını aramaları söylenmelidir.

Şiddetli renal bozukluğu olan hastalar:

Diyaliz gerektiren son evre renal hastalık dahil şiddetli renal bozukluğu olan hastalar için (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dak/1.72 m²), SEEBRİ BREEZHALER sadece beklenen fayda potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5). 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. SEEBRİ BREEZHALER bu hasta gruplarında dikkatle kullanılmalıdır.

Laktoz:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SEEBRİ BREEZHALER'in inhale antikolinergik içeren ilaçlarla eşzamanlı uygulaması araştırılmamıştır ve bu nedenle diğer antikolinergiklerde olduğu gibi önerilmemektedir.

Her iki ilaç için de kararlı durum koşulları altında, SEEBRİ BREEZHALER ve bir beta2-adrenerjik agonisti olan oral yolla uygulanan inhale indakaterolün eşzamanlı 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, SEEBRİ BREEZHALER simetidin ya da diğer organik katyon taşıyıcısı inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulandığında, klinik olarak belirgin bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

In vitro çalışmalar SEEBRİ BREEZHALER'in ne diğer ilaçların metabolizmasını ne de ilaç taşıyıcılarını içeren prosesleri inhibe etme veya indüklemesinin muhtemel olmadığını göstermiştir. Çok sayıda enzimin dahil olduğu metabolizma, glikopironyumun eliminasyonunda ikincil role sahiptir (Bkz. Bölüm 5.2). Glikopironyum metabolizmasının inhibisyonu veya indüksiyonunun ilaca sistemik maruziyette ilgili bir değişiklik ile sonuçlanması olası değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için özel bir gereklilik yoktur.

Gebelik dönemi

KOAH hastalarında, maruziyet yaşanan gebeliklerle ilgili klinik çalışmalar mevcut değildir. SEEBRİ BREEZHALER 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, SEEBRİ BREEZHALER gebelik sırasında sadece hasta için faydalar fetüs için potansiyel riske gerekçe sağladığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Glikopironyum bromürün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak glikopironyum bromür (metabolitleri dahil) emziren sıçanlarda süte geçmiştir. Emziren kadınlar tarafından SEEBRİ BREEZHALER 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

Klinik çalışmalarda, SEEBRİ BREEZHALER'in araç ve makine kullanımını etkilediğine ya da zihinsel yeteneği bozduğuna dair herhangi bir gösterge yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

SEEBRİ BREEZHALER'in güvenliliği ve tolerabilitesi, 1353 KOAH hastasında önerilen doz olan günde bir kez 50 mcg ile araştırılmıştır. Bunlardan 842 hasta en az 26 hafta tedavi görürken, 351'inde bu süre en az 52 haftadır.

Güvenlilik profili ağız kuruluşunu da içeren antikolinergik etkiyle ilişkili semptomlarla karakterizeyken, diğer gastrointestinal etkiler ve idrar tutulumu belirtileri seyrek. Lokal tolerabilite ile ilişkili istenmeyen etkiler boğaz tahrişi, nazofarenjit, rinit ve sinüziti içermiştir. Gastroenterit ve dispepsi dahil gastrointestinal etkiler de gözlenmiştir. Önerilen dozda SEEBRİ BREEZHALER 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: Nazofarenjit

Yaygın olmayan: Rinit, sistit.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı*

Yaygın olmayan: Hipoestezi.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Atrial fibrilasyon, çarpıntı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu, gastroenterit.

Yaygın olmayan: Dispepsi, diş çürükleri.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu*

Yaygın olmayan: Dizüri, üriner retansiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni.

12 aylık çalışmada şu ilave olaylar SEEBRİ BREEZHALER'de plasebodan daha sık görülmüştür: nazofarenjit (%5.6'ya karşı 9.0), kusma (%0.7'ye karşı 1.3), kas-iskelet ağrısı (%0.7'ye karşı 1.1), boyun ağrısı (%0.7'ye karşı 1.3), diyabet (%0'a karşı %0.8).

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonları tanımı:

En yaygın antikolinergik advers etki ağız kuruluğudur. Ağır kuruluğu raporlarının çoğunda ilaçla ilişkiden şüphe edilmiş olup, bunlar hafif seviyededir ve hiçbiri şiddetli değildir. Döküntü yaygın değildir ve genellikle hafif şiddettedir.

Özel popülasyonlar

*75 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı sıklıkları, sırasıyla %1.5'e karşı 3.0 ve %0'a karşı 2.3 ile SEEBRİ BREEZHALER'de plasebodan daha yüksektir.

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

KOAH hastalarında, 28 gün boyunca, günde bir kez 100 ve 200 mcg'lik toplam dozlarda tekrarlanan oral inhale SEEBRİ BREEZHALER uygulaması iyi tolere edilmiştir. Çok yüksek dozlarda antikolinerjik belirti ve semptomlara neden olabilir.

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

Sağlıklı gönüllülerde 150 mcg glikopironyum bromürün (120 mcg glikopironyuma eşdeğer) i.v. uygulanmasını takiben pik plazma düzeyleri ve toplam sistemik maruziyet, önerilen SEEBRİ BREEZHALER dozu (günde bir kez 50 mcg) 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 Havayolu Hastalıkları; Antikolinerjikler
ATC kodu: R03BB06

Etki Mekanizması:

SEEBRİ BREEZHALER KOAH'ın günde bir kez uygulanan bronkodilatör idame tedavisine yönelik inhale uzun etkili muskarinik reseptör antagonistidir (antikolinerjik). Parasempatik sinirler solunum yollarındaki önemli bronkokonstriktif nöral yolak olup, kolinerjik tonüs KOAH'da solunum yolu tıkanıklığının kritik geri dönüşümlü bileşenidir. SEEBRİ BREEZHALER, asetilkolinin solunum yolu düz kas hücreleri üzerindeki bronkokonstriktör etkisini bloke ederek ve böylece solunum yollarını genişleterek iş görür.

Bilinen beş muskarinik reseptör alt tipinden (M1-5) sadece alt tip M1-3 insan akciğerinde tanımlanmış bir fizyolojik fonksiyona sahiptir. Glikopironyum bromür bu üç reseptör alt tipine ilişkin yüksek afiniteli muskarinik reseptör antagonistidir. Yarışmalı bağlanma çalışmalarında insan M3 reseptörleri için seçiciliği, insan M2 reseptörlerine olan seçiciliğinden 4 ila 5 kat 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, SEEBRİ BREEZHALER inhalasyon cihazı ile inhalasyondan sonra glikopironyum için uzamış terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile gösterildiği üzere akciğerlerde kalıcı ilaç konsantrasyonlarına bağlanabilir (bkz., Bölüm 5.2). Sıçanlarda glikopironyum bromürün inhalasyonunu takiben akciğer farmakokinetiği verileri buna ilişkin kanıtlar sağlamaktadır.

Birincil Farmakodinamik Etkiler:

SEEBRİ BREEZHALER bir dizi klinik farmakodinamik ve etkililik çalışmasında 24 saatte akciğer fonksiyonunda tutarlı olarak anlamlı bir iyileşme (bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FEV₁) sağlamıştır.

Pivotal çalışmalarda SEEBRİ BREEZHALER inhalasyonundan sonra 5 dakika içinde hızlı etki başlangıcı, FEV₁'de başlangıca göre 0.091 L ila 0.094 L aralığında bir artışla birlikte gözlenmiştir. İlaç uygulamasından sonraki 4 saat içinde bronkodilatasyon SEEBRİ BREEZHALER ile uzun etkili muskarinik antagonist tiotropiumdan anlamlı olarak daha büyük olup, tedavi farkı 0.030 L ila 0.068 L arasında değişmiştir. 52 haftaya kadar tekrarlanan doz uygulamasından sonra bronkodilatör etkisine taşifilaksi için kanıt gözlenmemiştir.

İkincil Farmakodinamik Etkiler:

İntravenöz olarak uygulanan glikopironyum bromür 150 mcg'nin (120 mcg glikopironyuma eşdeğer) kalp hızı ve QTc aralığı üzerindeki etkisi genç sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. Kararlı durumda 50 mcg SEEBRİ BREEZHALER inhalasyonundan sonraya kıyasla yaklaşık 50 kat daha yüksek pik maruziyetler (Cmaks) elde edilmiş ve taşikardi ya da QT(c) uzaması ile sonuçlanmamıştır. Genç sağlıklı gönüllülerde antikolinergik bileşiklere düşük maruziyetin bilinen bir etkisi olan bradikardi açısından ihmal edilebilir belirtiler gözlenmiştir (plaseboya kıyasla 24 saatte 2 bpm ortalama farklılık). 73 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilen kapsamlı bir QT çalışmasında, tek bir 352 mikrogram inhale SEEBRİ BREEZHALER dozu (terapötik dozun 8 katı) plasebo ile karşılaştırıldığında QTc aralığını uzatmamış ve nabız biraz düşürmüştür (maksimum etki 5.9 bpm; 24 saatte ortalama etki 2.8 bpm). KOAH hastalarında SEEBRİ BREEZHALER 200 mcg ile kalp hızı veya QT(c) aralığında bir değişiklik gözlenmemiştir.

SEEBRİ BREEZHALER Faz III klinik geliştirme programı, KOAH klinik tanısı almış, 40 yaş ve üzerinde, en az 10 paket yıllık sigara kullanma öyküsüne sahip, bronkodilatör sonrası FEV₁ değeri öngörülen normal değerinin <%80'i ve ≥%30'u olan ve bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC oranı %70'den az olan 1888 hastanın kaydedildiği iki önemli çalışmadan (6 aylık plasebo kontrollü çalışma ve 12 aylık aktif ve plasebo kontrollü çalışma) oluşmaktadır.

Akciğer fonksiyonu:

Bu çalışmalarda, günde bir kez 50 mikrogram dozunda uygulanan SEEBRİ BREEZHALER 24 saatte akciğer fonksiyonunda klinik olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir (bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FEV₁). 12. hafta birincil sonlanım noktasında (24 saatlik çukur FEV₁), SEEBRİ BREEZHALER 6 ve 12 aylık çalışmalar için plaseboya kıyasla sırasıyla 0.108 L ve 0.097 L'lik bronkodilatasyon faydaları sağlamıştır (p<0.001). İkinci çalışmada, günde bir kez açık etiketli tiotropium 18 mikrogram kolu için plaseboya kıyasla gözlenen iyileşme 0.083 L'dir (p < 0.001).

Her iki çalışmada da SEEBRİ BREEZHALER hızlı bir bronkodilatör etki başlangıcı göstermiştir. 6 aylık çalışmada FEV₁'deki artış plaseboya kıyasla ilk dozdan 5 dakika sonra 0.093 L iken, 15 dakika sonra 0.144 L'ye yükselmiştir. 12 aylık çalışmada FEV₁'deki artış plaseboya kıyasla ilk dozdan 5 dakika sonra 0.087 L ve 15 dakika sonra 0.143 L'dir (p<0.001). 12 aylık bir çalışmada SEEBRİ, tiotropium ile karşılaştırıldığında FEV₁'de 1. gün doz uygulamasından sonraki ilk 4 saatte 0.056 L (p > 0.001) ve 26. haftada 0.050 L (p<0.050) gibi istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ve 12. (0.030 L) ve 52. haftalarda (0.015 L) doz uygulamasından sonraki ilk 4 saat içinde FEV₁ için sayısal olarak daha yüksek değerler sağlamıştır.

Pivotal çalışmalarda SEEBRİ BREEZHALER inhalasyonundan sonraki 5 dakika içinde hızlı bir etki başlangıcına, FEV₁ değerinde başlangıca göre 0.091 L ila 0.094 L arasında bir artış eşlik etmiştir.

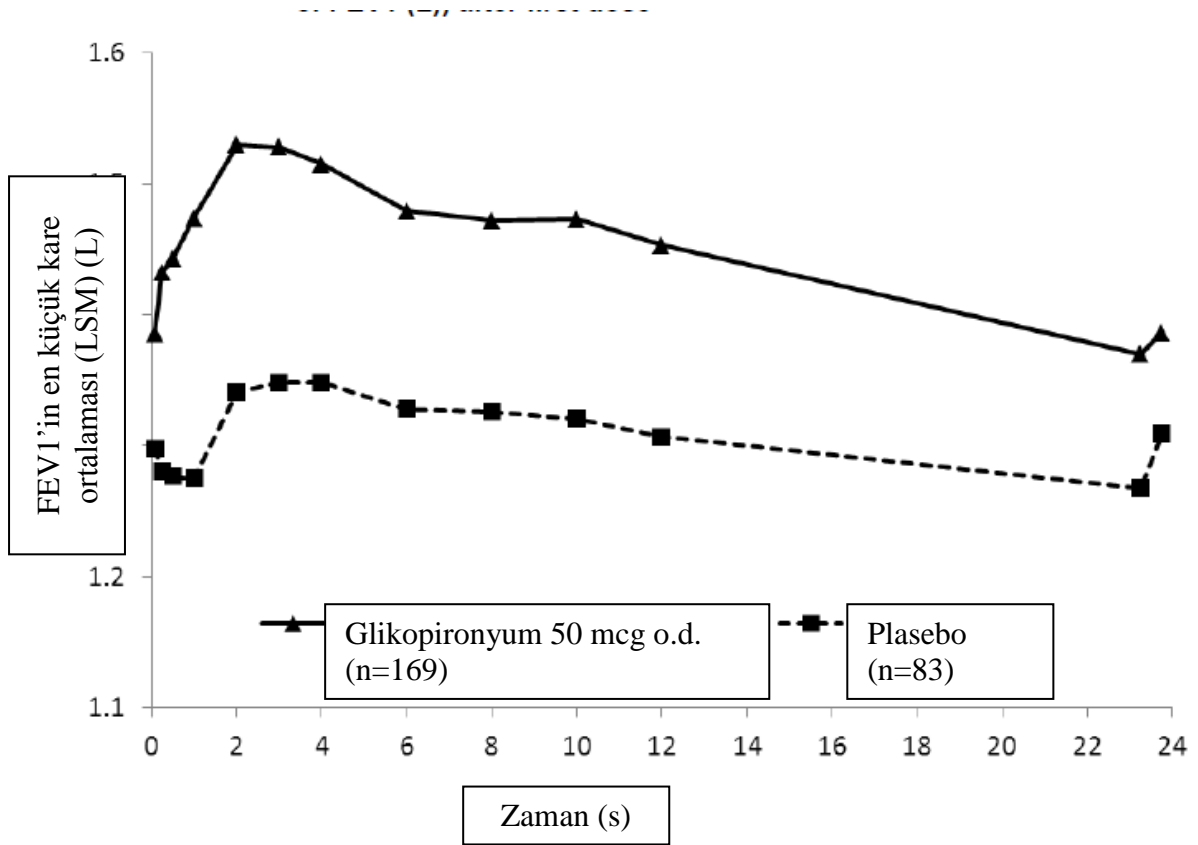
Birincil sonlanım noktasında (12. Hafta) gözlenen ortalama çukur FEV₁ 'deki iyileşmeler hem 6 hem de 12 aylık çalışmalarda tedavi boyunca korunmuştur. Ortalama çukur FEV₁ 6 aylık çalışmada 26. haftada plaseboya kıyasla 0.113 ve 12 aylık çalışmada 52. haftada 0.108 L oranında artmıştır. Bu veriler SEEBRİ BREEZHALER'in 24 saatlik bronkodilatör etkisinin bir yıllık periyot boyunca ilk dozdan itibaren korunduğunu göstermektedir.

6 aylık çalışmada, 1. gün (Şekil 1), 12. hafta (Şekil 2) ve 26. haftada seri spirometri gerçekleştirilmiştir. 12 aylık çalışmada 1. gün (Şekil 3), 12. hafta (Şekil 4) ve 52. haftada seri spirometri gerçekleştirilmiştir.

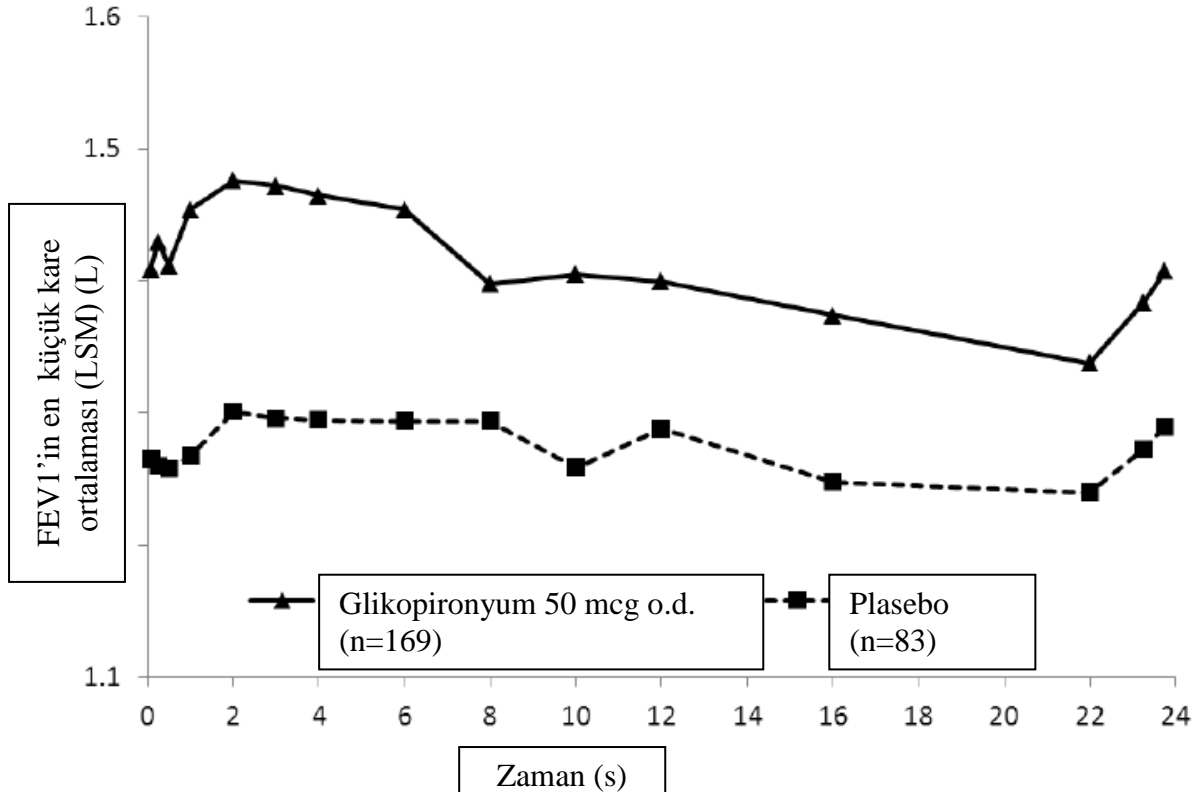
Seri spirometri verileri FEV₁ için standardize (zaman açısından) eğri altındaki alanı (EAA) hesaplamada kullanılmıştır. 6 aylık çalışmada SEEBRİ BREEZHALER FEV₁ EAA 0-24s için 12. hafta ve 26. haftada plaseboya kıyasla sırasıyla 0.133 L ve 0.199 L'lik bir fayda sağlamıştır (p<0.001). 12 aylık çalışmada, SEEBRİ BREEZHALER FEV₁ EAA 0-24s için 12. haftada plaseboya kıyasla 0.106 L'lik bir fayda sağlamıştır (p<0.001); tiotropium için plaseboya kıyasla tedavi farklılığı 0.079 L'dir (p=0.014). 12 aylık çalışmada SEEBRİ BREEZHALER FEV₁ EAA 0-24s için 52. haftada plaseboya kıyasla 0.106 L'lik bir fayda sağlamıştır; tiotropium için plaseboya kıyasla tedavi farklılığı 0.040 L'dir (p=0.279).

SEEBRİ BREEZHALER ile bronkodilatör etkinin büyüklüğü, başlangıçtaki solunum yolu sınırlamasının geri dönüşümlülüğünün derecesine bağlıdır (kısa etkili muskarinik antagonist bronkodilatör uygulaması ile test edilmiştir): Başlangıçta en düşük geri dönüşümlülük derecesine (<%5) sahip hastalar genel olarak, başlangıçta daha yüksek bir geri dönüşümlülüğe sahip (≥%5) hastalara göre daha düşük bir bronkodilatör yanıtı sergilemiştir. 12. haftada (birincil sonlanım noktası) SEEBRİ BREEZHALER, plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıçta en düşük geri dönüşümlülük derecesine (<%5) sahip hastalarda çukur FEV₁ değerini 0.072 L ve başlangıçta daha yüksek bir geri dönüşümlülüğe sahip (≥%5) hastalarda 0.113 L arttırmıştır (her ikisi için p <0.05). Tiotropium alan hastalarda da benzer bulgular gözlenmiştir. Tiotropiumla 12 haftalık tedaviyi takiben başlangıçta en düşük geri dönüşümlülük derecesine (<%5) sahip hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında çukur FEV₁ değerinin 0.059 L arttığı, diğer yandan başlangıçta daha yüksek bir geri dönüşümlülüğe sahip (≥%5) hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında çukur FEV₁ değerinin 0.097 L arttığı görülmüştür.

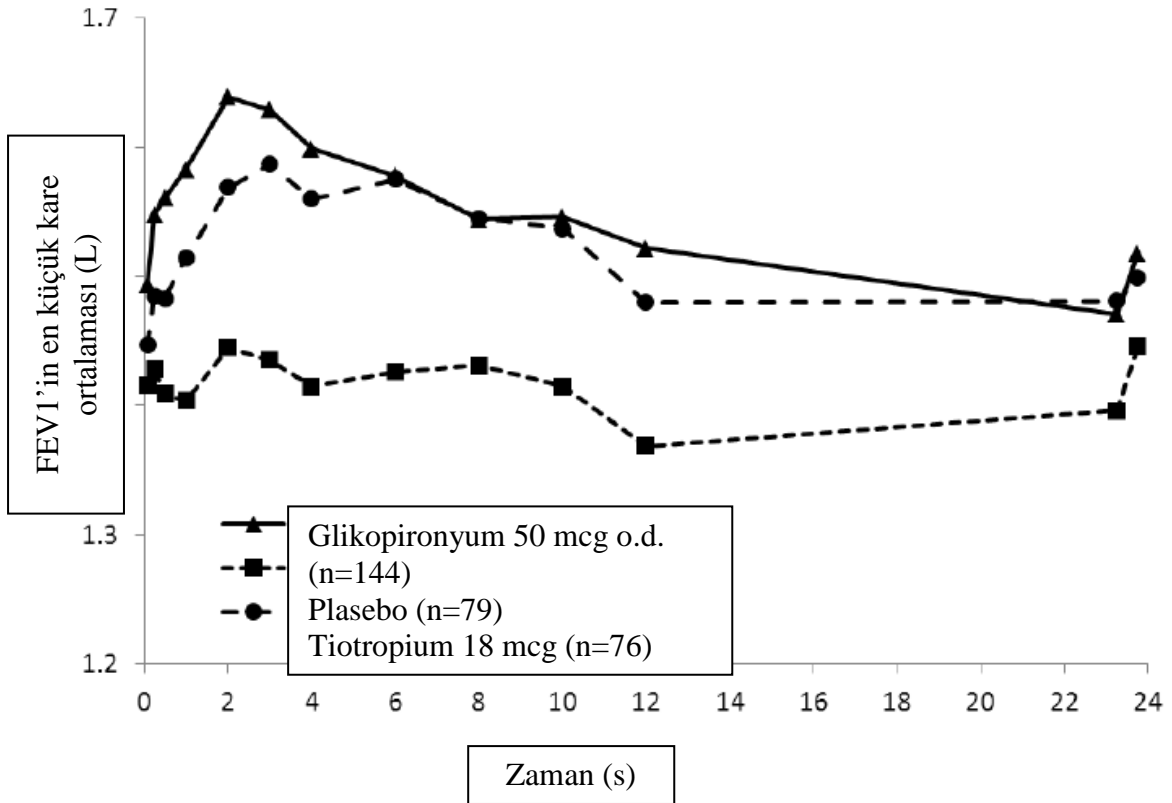
Şekil 1 Altı aylık pivotal çalışma: İlk dozdan sonra seri spirometri verileri (FEV1 LSM; FEV1'in en küçük kare ortalaması (L))



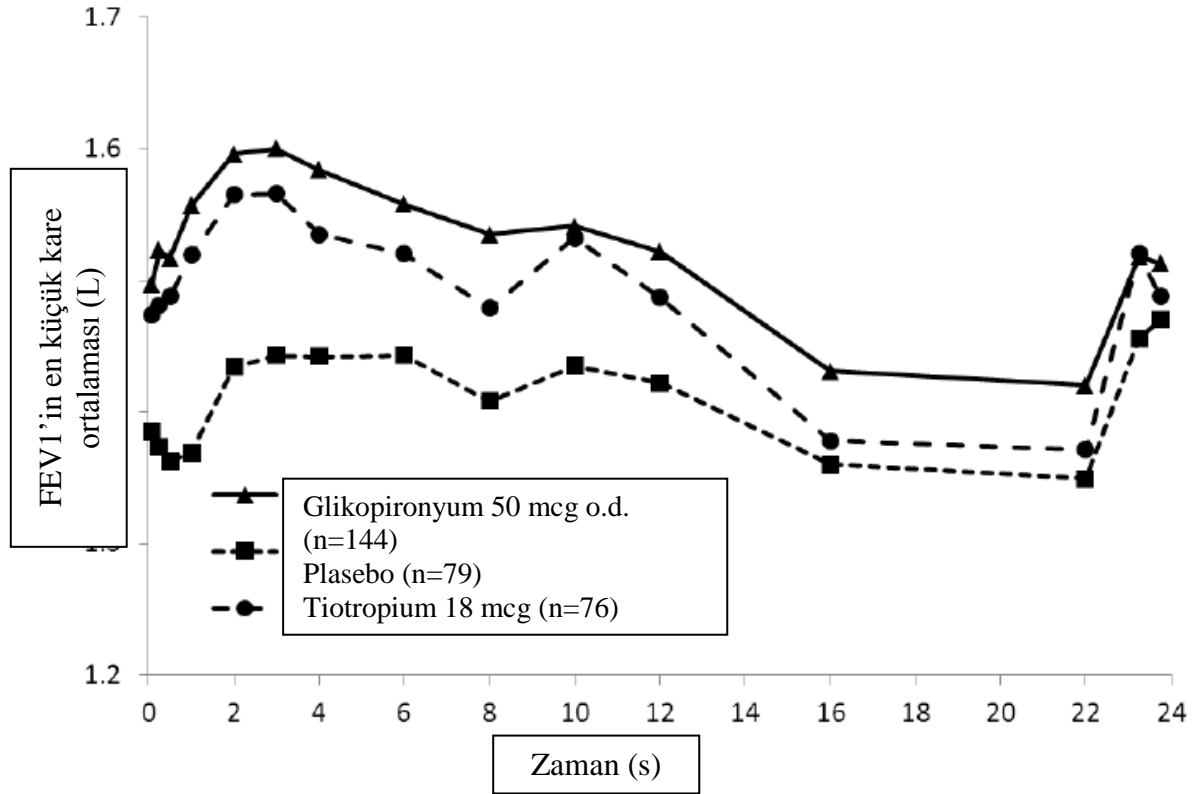
Şekil 2 Altı aylık pivotal çalışma: 12. hafta seri spirometri verileri (FEV1'in en küçük kare ortalaması (L))



Şekil 3 On iki aylık pivotel çalışma: ilk dozdan sonra seri spirometri verileri (FEV1'in en küçük kare ortalaması (L))



Şekil 4 On iki aylık pivotel çalışma: 12. hafta seri spirometri verileri (FEV1'in en küçük kare ortalaması (L))



FEV₁'de iyileşmeler göstermesinin yanı sıra, SEEBRİ BREEZHALER iki pivotal çalışmada zorlu vital kapasite (FVC) ve inspiratuar kapasiteyi (IC) de tutarlı bir şekilde iyileştirmiştir. 12. haftada SEEBRİ BREEZHALER'in sırasıyla 6 ve 12 aylık çalışmalarda ortalama çukur FVC değerini plaseboya kıyasla 0.194 L ve 0.183 L artırdığı gösterilmiştir. SEEBRİ BREEZHALER sırasıyla 6 ve 12 aylık çalışmalarda 12. Haftada çukur IC'yi plaseboya kıyasla 0.097 L ve 0.129 L iyileştirmiştir (p<0.001).

Semptomatik fayda:

Günde bir kez uygulanan 50 mcg SEEBRİ BREEZHALER Geçiş Dispne İndeksi (TDI) ile değerlendirildiği üzere nefes darlığını anlamlı olarak azaltmıştır. 6 ve 12 aylık pivotal çalışmaların birleştirilmiş analizinde, 26. haftada TDI fokal skorunda ≥ 1 puanlık bir iyileşme ile klinik olarak anlamlı bir farkla yanıt veren hastaların yüzdesi SEEBRİ BREEZHALER için %58.4 iken, plasebo kullanan hastalar için %46.4 ve tiotropium kullananlar için %53.4'dür. Yanıt oranlarındaki farklar SEEBRİ BREEZHALER ve plasebo ile (<0.001) tiotropium ve plasebo (p=0.009) karşılaştırmaları için istatistiksel anlama sahiptir.

Günde bir kez 50 mcg SEEBRİ BREEZHALER aynı zamanda St. George Solunum Anketi (SGRQ) kullanılarak ölçülen sağlık durumu üzerinde de anlamlı bir etkiye sahiptir. 6 ve 12 aylık pivotal çalışmaların birleştirilmiş analizinde, 26. haftada SGRQ toplam skorunda (≤ -4) klinik olarak önemli bir iyileşme ile yanıt veren hastaların yüzdesi SEEBRİ BREEZHALER için %57.8 iken, plasebo kullanan hastalar için %47.6 ve tiotropium kullananlar için %61.0'dır.

Yanıt veren oranlarındaki farklılıklar plaseboya karşı SEEBRİ BREEZHALER (<0.001) ve plaseboya karşı tiotropium (p=0.004) karşılaştırmaları için istatistiksel olarak anlamlıdır.

6 ve 12 aylık çalışmaların birleştirilmiş analizinde, günde bir kez 50 mcg SEEBRİ BREEZHALER, ilk orta şiddette veya şiddetli KOAH alevlenmesine kadar geçen süreyi ve orta şiddette veya şiddetli KOAH alevlenmeleri oranını (orta şiddette alevlenmeler, sistemik

kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle tedavi gerektirenler, şiddetli alevlenmeler hastaneye yatırılma ile sonuçlananlardır) anlamlı olarak uzatmıştır. 26 haftalık birleştirilmiş analizde orta şiddette veya şiddetli KOAH alevlenmeleri görülen hastaların oranı SEEBRİ BREEZHALER için %19.8 iken, plasebo için %27.2'dir ve orta şiddette veya şiddetli alevlenmelere kadar geçen süre açısından tahmini risk oranı 0.64'dür [%95 GA: 0.520, 0.799; $p < 0.001$], bu durum plaseboya karşı %36 risk azalmasını düşündürmekte olup, benzer şekilde hastaneye yatırılma ile sonuçlanan ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen süreye ilişkin tahmini risk oranı 0.39'dur [%95 GA: 0.205, 0.728; $p=0.003$]. 26 haftalık birleştirilmiş analizde alevlenme oranı plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla SEEBRİ BREEZHALER ile tedavi edilen hastalar için istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olup, oran 0.66'dır ([%95 GA: 0.535, 0.841; $p < 0.001$]).

Günde bir kez 50 mcg SEEBRİ BREEZHALER 6 ve 12 aylık çalışmalarda plaseboya kıyasla kurtarma ilacı kullanımını 26 haftada günde 0.46 puff ($p=0.005$) ve 52 haftada günde 0.37 puff ($p=0.039$) ile anlamlı olarak azaltmıştır.

SEEBRİ BREEZHALER'in dinamik hiperinfiltrasyonu azaltıcı etkisi ve bununla ilişkili olarak egzersiz toleransında görülen iyileşmeler, orta şiddette ila şiddetli KOAH'ı olan 108 hastada yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. SEEBRİ BREEZHALER ilk dozdan sonra egzersiz durumunda inspiratuar kapasiteyi iyileştirme üzerinde tam etkisini göstermiş (0.23 L) olup, 43 saniyelik egzersiz direnci üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahiptir (%10'luk bir artış). Üç haftalık tedaviden sonra SEEBRİ BREEZHALER egzersiz direnci süresini 89 saniye (%21'lik bir artış) ve egzersiz altındaki inspiratuar kapasiteyi 0.20 L iyileştirmiştir. Borg ölçekleri kullanılarak yapılan ölçümlere göre SEEBRİ BREEZHALER'in egzersiz sırasında dispne ve bacak yorgunluğunu azalttığı bulunmuştur. SEEBRİ BREEZHALER aynı zamanda Geçici Dispne İndeksi kullanılarak ölçülen, dinlenme durumundaki dispneyi de azaltmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

SEEBRİ BREEZHALER 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 mcg günde bir kez doz uygulama rejimi için glikopironyumun kararlı durum ortalama piki ve çukur plazma konsantrasyonları sırasıyla 166 pg/mL ve 8 pg/mL'dir. Günde bir kez uygulanan 100 ve 200 mcg'lik dozlarla glikopironyumun kararlı durum maruziyeti (doz uygulama aralığında EAA) ilk dozdan sonra yaklaşık 1.4 ila 1.7 kat daha yüksektir. İlk doza kıyasla kararlı durumdaki üriner atılım verileri sistemik birikimin 25 ila 200 mcg'lik doz aralığında, dozdan bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

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 (V_z/F) 7310 L 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. Bu konsantrasyonlar 50 mcg günde bir kez doz uygulama rejimi için plazmada elde edilen kararlı durum ortalama pik düzeyinden en az 6 kat daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

In vitro metabolizma çalışmaları, hayvanlar ve insanlar arasında glikopironyum bromür için tutarlı metabolik yollar göstermiştir. İnsana özgü metabolitler tespit edilmemiştir. Çeşitli mono ve bi-hidroksile metabolitlerle sonuçlanan hidroksilasyon ve karboksilik asit türevi (M9) oluşumu ile sonuçlanan direkt hidroliz görülmüştür.

In vitro araştırmalar çoklu CYP izoenzimlerinin glikopironyumun oksidatif biyotransformasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. M9'a hidroliz muhtemelen kolinesteraz ailesinin üyeleri tarafından kataliz edilmektedir.

İnhalasyondan sonra, M9'a sistemik maruziyet ortalamada ana ilaca maruziyetle aynı büyüklük sırasındadır. *In vitro* çalışmalar akciğer metabolizması göstermediğinden ve i.v. uygulamadan sonra M9 dolaşımında küçük bir öneme sahip olduğundan (ana ilaç C_{maks} ve EAA'sinin yaklaşık %4'ü), M9'un oral yolla inhale glikopironyum bromürün yutulan doz fraksiyonundan pre-sistemik hidroliz ve/veya ilk geçiş metabolizması ile oluştuğu tahmin edilmektedir. İnhalasyonun yanı sıra i.v. uygulamadan sonra da, idrarda sadece minimum miktarda M9 bulunmuştur (yani ≤dozun %0.5'i). Tekrarlanan inhalasyondan sonra insanların idrarında glikopironyumun glukuronid ve/veya sülfat konjugatları bulunmuş olup, bunlar dozun yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır.

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. Biliyer klirens renal dışı klirens katkıda bulunur ancak renal dışı klirensin büyük çoğunlukla metabolizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sağlıklı gönüllüler ve KOAH'lı hastalar tarafından 50 ve 200 mcg arasındaki tekli ve tekrarlanan günlük glikopironyum dozu inhalasyonunu takiben, glikopironyumun ortalama renal klirensi 17.4 ve 24.4 L/s aralığındadır. Aktif tübuler sekresyon glikopironyumun renal eliminasyonuna katkıda bulunur. Dozun %20'sine kadar idrarda ana ilaç olarak tespit edilmiştir.

Glikopironyum plazma konsantrasyonları çok fazla 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 mcg üzerinden değerlendirildiğinde 44 mcg ila 176 mcg'lik 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 düşünülmektedir.

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, SEEBRİ BREEZHALER'in önerilen dozda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

SEEBRİ BREEZHALER, 75 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda önerilen dozda kullanılabilir.

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 SEEBRİ BREEZHALER 50 mcg 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 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, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, kardiyojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesine dair geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike arz etmemektedir.

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

Glikopironyum bromür için yayınlanmış veriler hiçbir üreme toksisitesi problemine işaret etmemektedir. SEEBRİ BREEZHALER 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

Kapsül içeriği:

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Hipromelloz

Saf su

Karragenan

Potasyum klorür

Sunset Yellow FCF (E110)

Şellak (E 904)
Susuz etil alkol
İzopropil alkol
Propilen glikol
N-Bütül alkol
Amonyum hidroksit
Potasyum hidroksit
Siyah demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister

30 kapsül + 1 inhaler (BREEZHALER)

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014 - 399

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 15.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-