

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'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:

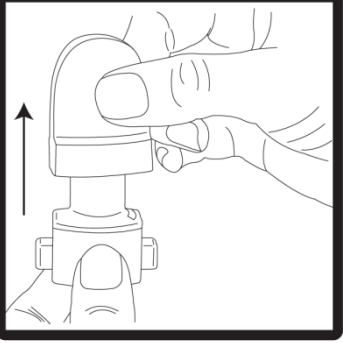
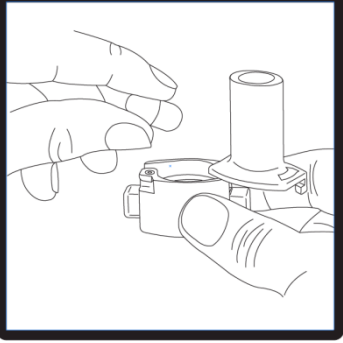
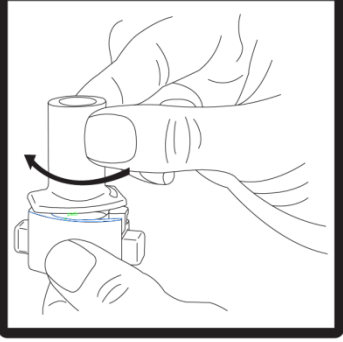
Glikopironyum bromür.....63 mikrogram (50 mikrogram glikopironyuma eşdeğer)
Cihazdan serbestlenen doz (SEBRALER cihazının ağız parçasından çıkan doz) 44 mikrogram glikopironyumdur.

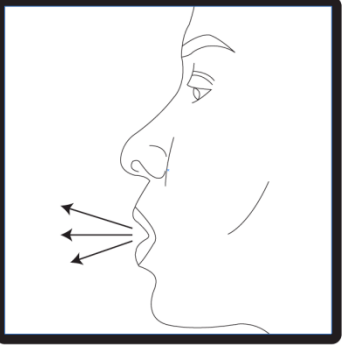
Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden üretilir)25,5 mg
Sunset yellow FCF-FD&C Yellow 6.....0,188 mg
Yardımcı maddeler için 6.1

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

SEBRALER reçete edilirken, hastalara doğru inhalasyon cihazı kullanımı 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.

	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).
	6. Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.
	

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

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.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

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.

Antikolinerjik etki:

Diğer antikolinerjik 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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glikopironyum bromür'ün inhale antikolinerjik içeren ilaçlarla eş zamanlı uygulaması araştırılmamıştır ve bu nedenle diğer antikolinerjiklerde 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.</

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 sıçanlarda 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

Bağıışıklık 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: Atrial fibrilasyon, çarpıntı.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

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

Bilinmiyor

ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Bu nedenle sıklık klinik araştırma tecrübelerinden hesaplanmıştır.

³ Yalnızca 75 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda glikopironyumda plaseboda 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)'

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 tanıli 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).

Ak

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

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 düzelme, 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

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 (Vss) 83 L ve terminal fazdaki dağılım hacmi (Vz) 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:

İn 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)

Glikopironyum dozu inhalasyonunu takiben, glikopironyumun ortalama renal klirensi 17,4 ve 24,4 L/s aralığındadır. Aktif tübüler sekresyon glikopironyumun renal eliminasyonuna katkıda bulunur. 50 mikrogram dozun %23'üne kadarı 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 mikrogram üzerinden değerlendirildiğinde 44 mikrogram ila 176 mikrogram'lık doz aralığında neredeyse dozla orantılı olarak artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler</

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 SEBRALEER 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 güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlik 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

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 içeriđi:

Sunset yellow FCF-FD&C Yellow 6

Hypromellose

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli deđil.

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: