

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

GLİHERO 50 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsülde;

Glikopironyum bromür.....63 mikrogram (50 mikrogram glikopironyuma eş değer)

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

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır veya inek sütü kaynaklı).....24,937 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu, sert kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf gövde, şeffaf kapaklı kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GLİHERO, orta ve ağır KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olgularında düzenli kullanıldığında atak sıklığını azaltmakta, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltebilmekte; ancak uzun dönemdeki FEV₁ (1. saniyede zorlu ekspirasyon volümü) düşüşünü değiştirmemektedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:



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

Uygulama şekli:

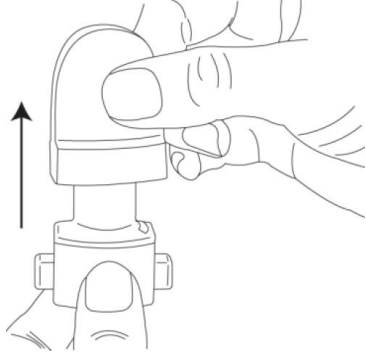
GLİHERO kapsülleri sadece GLİHERO inhalasyon cihazı kullanılarak oral inhalasyon yolu ile uygulanmalıdır. GLİHERO kapsüller yutulmamalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

GLİHERO'nun 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.

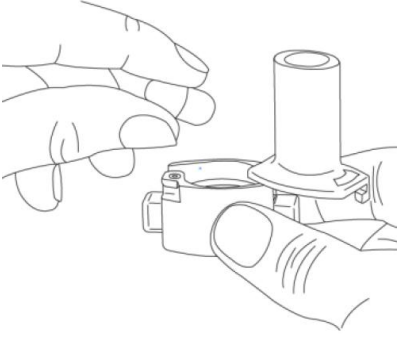
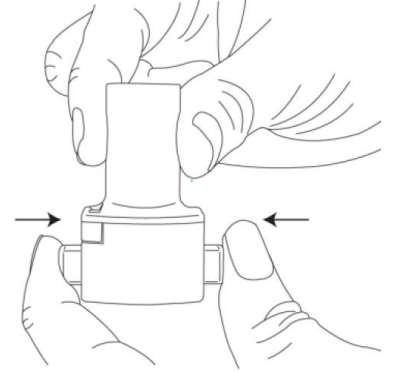
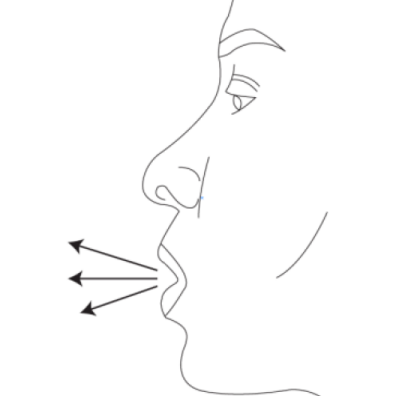
GLİHERO kapsüller nemden korumak için her zaman blister ambalajında saklanmalı ve KULLANMADAN HEMEN ÖNCE blisterden çıkarılmalıdır.

GLİHERO reçete edilirken, hastalara inhalasyon cihazını doğru şekilde kullanmaları öğretilmelidir. Nefes alıp vermesinde iyileşme görülmeyen hastalara, ilacı inhale etmek yerine; yutup yutmadıkları sorulmalıdır.

Kullanıma ilişkin talimatlar:

	1. Kapağı çekip çıkarınız.
	2. Kapsül bölmesini açınız. İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.



	3. Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Blisterden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce blisterden çıkarmanız önemlidir. ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz.
	4. Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar çevirerek kapalı duruma getiriniz.
	5. Tozu kapsülden serbestlemek için: Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz. Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) aynı anda ve sadece bir kez sıkıca basarak kapsülü deliniz.
	6. Nefesinizi olabildiğince dışarı veriniz. Asla ağızlığın içine üflemeyin.



	7. İlacı iinize çekmek için: Ağızlığı ağızınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz. Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız. Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız. Not: Nefes alma sırasında, kapsül, kapsül haznesinde titreşir ve bir ses (vızıltı) oluşur. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün, kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Bu durumda cihazı açınız ve kapsülü bölmesinde oynatarak gevşetiniz. Daha sonra 7. basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar tekrar BASMAYINIZ.
8. Cihazınızın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi olabildiğince tutunuz ve cihazı ağızınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6, 7 ve 8 numaralı işlemleri tekrarlayınız. Hastaların büyük kısmı bir ya da iki inhalasyonda kapsülü boşaltabilmektedir. Bazı kişiler ilacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra nadiren kısa süre öksürebilmektedir. Eğer öksürürseniz endişelenmeyiniz. Kapsül boş olduğu sürece ilacınızı tam dozunda almış olacaksınız.	
9. Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (bkz. 2. adım). Boş kapsülü çıkarınız. Kapsülleri GLIHERO inhalasyon cihazı içinde saklamayınız.	

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:

GLİHERO 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 GLİHERO sadece beklenen faydalar potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

GLİHERO 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

GLİHERO 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:

GLİHERO 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):

GLİHERO 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 GLİHERO tedavisi derhal durdurulmalı ve alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Paradoksal bronkospazm:

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

Antikolinerjik etki:

Diğer antikolinerjik ilaçlar gibi, GLİHERO da dar açılı glokomu veya idrar retansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hastalara akut dar açılı glokomun belirti ve semptomları açıklanmalı ve bu belirti ve semptomların gelişmesi halinde GLİHERO 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 $<30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$), GLİHERO 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 $>450 \text{ msn}$ veya kadınlar için $>470 \text{ msn}$) hastalar



klirik çalışmalara dahil edilmediği için, bu hasta gruplarında deneyim kısıtlıdır. GLİHERO bu hasta gruplarında dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glikopironyum bromürün 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 etkin madde 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. GLİHERO 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, GLİHERO gebelik sırasında yalnızca hastada beklenen yararın, fetüse yönelik potansiyel riskten daha fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

GLİHERO'nun araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:



En yaygın antikolinerjik advers reaksiyon ağız kuruluğudur (%2,4). 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 antikolinerjik 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 GLİHERO 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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, disfoni²

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, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı^{1,2}

Yaygın olmayan: Ekstremité 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 antikolinerjik belirti ve semptomlara neden olabilir.

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

Sağlıklı gönüllülerde 150 mikrogram glikopironyum bromürün (120 mikrogram glikopironyuma eş değer) 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 ilaçlar; antikolinerjikler



ATC kodu: R03BB06

Etki mekanizması:

Glikopironyum 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'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 düzeltilmeler 5 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 düzeltilmeler 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 düzeltilme 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 düzeltilme 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 düzeltilme 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’i 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 düzelme, ilk güne benzer olmuş (200 mL), ancak egzersiz dayanıklılık süresi ilk günden farklı olarak 89



saniye artmıştır (%21 artış). Borg ölçekleri kullanılarak, glikopironyumun 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 eş değer) 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 antikolinerjik 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

Genel 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 mikrogramlık dozlarla glikopironyumun kararlı durum maruziyeti (doz uygulama aralığında EAA) ilk dozdan sonra yaklaşık 1,4 ila 1,7 kat daha yüksektir.

Dağılım:

Damar içine (intravenöz) 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 yutulan 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 indüksiyonunun 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 indüksiyonu çalışmaları test edilen hiçbir sitokrom P450 izoenzimi ve UGT1A1 ve taşıyıcı MDR1 ve MRP2'de glikopironyum bromür tarafından klinik açıdan ilgili bir indüksiyon 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/saat 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

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/dk/1,73m²) KOAH hastalarında, glikopironyumun önerilen dozda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik 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 GLİHERO 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, genotoksiste, 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.

Genotoksiste çalışmaları glikopironyum bromür için mutajenik veya klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Transjenik farelerde oral uygulama ve sıçanlarda inhalasyon uygulaması ile yapılan karsinojenite çalışmaları, farelerde insanlar için günde bir kez 50 mikrogramlık önerilen maksimum dozdan yaklaşık 53 kat ve sıçanlarda 75 kat daha yüksek sistemik maruziyetlerde (EAA) karsinojenite 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 veya inek sütü kaynaklı)

Kapsül içeriği

Hipromelloz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Her bir inhalasyon cihazı 30 günlük kullanımdan sonra imha edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

GLİHERO, 30 kapsül içeren blisterlerde ve separatör içerisinde 1 adet inhalasyon cihazı ile birlikte sunulmaktadır.

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

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL



8. RUHSAT NUMARASI

2025/601

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

