

Seebri Breezhaler

M R F

Novartis

Inhalationspulver, hård kapsel 44 mikrog

(Transparenta, orange kapslar, som innehåller ett vitt pulver, med "GPL50" tryckt i svart ovanför, och företagslogotypen tryckt i svart nedanför, ett svart streck.)

Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, antikolinergika

Aktiv substans:

Glykopyrronium

ATC-kod:

R03BB06

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2021-10-28.

Indikationer

Seebri Breezhaler är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling för att lindra symtom hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en kapsel en gång dagligen med Seebri Breezhaler inhalator.

Seebri Breezhaler bör administreras vid samma tidpunkt varje dag. Om en dos glöms bort, ska nästa dos tas så snart som möjligt. Patienterna ska informeras om att inte ta mer än en dos dagligen.

Särskilda populationer

Äldre population

Äldre patienter (75 år och äldre) kan använda rekommenderad dos av Seebri Breezhaler (se avsnitt Biverkningar).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning kan använda rekommenderad dos av Seebri Breezhaler. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal, dialyskrävande njursvikt ska endast använda Seebri Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken, eftersom systemisk exponering för glykopyrronium kan öka i denna population (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras huvudsakligen via njurarna och därför förväntas ingen väsentligt ökad exponering hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Seebri Breezhaler för en pediatrisk population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringssätt

Endast för inhalation.

Kapslarna får endast administreras med Seebri Breezhaler inhalator (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Kapslarna får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

Kapslarna får inte sväljas.

Patienterna ska informeras om hur läkemedlet administreras korrekt. Patienter som inte upplever att andningen förbättras bör tillfrågas om de sväljer läkemedlet i stället för att inhalera det.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Ej för akut användning

Seebri Breezhaler är en långsiktig underhållsbehandling som tas en gång dagligen och är inte avsett för initial behandling av akuta episoder av bronkospasm, dvs som vidbehovsmedicin.

Överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av Seebri Breezhaler. Vid tecken på en allergisk reaktion, i synnerhet angioödem (svårighet att andas eller svälja, svullnad av tunga, läppar och ansikte), nässelutslag eller hudutslag, ska behandlingen omedelbart avbrytas och alternativ behandling ges.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm har inte observerats i kliniska studier med Seebri Breezhaler. Paradoxal bronkospasm har emellertid observerats med andra inhalationsbehandlingar och kan vara livshotande. Om detta inträffar ska behandlingen omedelbart sättas ut och alternativ behandling sättas in.

Antikolinerg effekt

Seebri Breezhaler ska användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom och urinretention.

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på trångvinkelglaukom samt instrueras att sluta använda Seebri Breezhaler och omedelbart kontakta läkare vid något av dessa tecken eller symtom.

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen (AUC_{last}) på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (skattad glomerulär filtrationshastighet under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda Seebri Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt Farmakokinetik). Dessa patienter ska följas noga med avseende på potentiella biverkningar.

Patienter med anamnes på kardiovaskulär sjukdom

Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, vänsterkammarsvikt, tidigare hjärtinfarkt, arytmier (förutom kroniskt stabilt förmaksflimmer), anamnes på långt QT-syndrom eller de vars QTc-intervall (Fridericia-metoden) var förlängt ($>450 \text{ ms}$ för män eller $>470 \text{ ms}$ för kvinnor) exkluderades från kliniska prövningar, varför erfarenheten från dessa patientgrupper är begränsad. Seebri Breezhaler ska användas med försiktighet hos dessa patientgrupper.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Samtidig administrering av Seebri Breezhaler med andra läkemedel som innehåller antikolinergika har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Även om inga formella interaktionsstudier har utförts, så har samtidig användning av Seebri Breezhaler och andra läkemedel som ofta används vid behandling av KOL varit utan kliniska tecken på läkemedelsinteraktioner. Dessa läkemedel inkluderar symptomatiska bronkdilaterande, metylxantiner, orala och inhalede steroider.

Cimetidin, en hämmare av organisk katjontransport som anses bidra till den renala utsöndringen av glykopyrronium, ökade den totala exponeringen (AUC) för glykopyrronium med 22 % och minskade njurclearance med 23 % i en klinisk studie på friska frivilliga. Baserat på omfattningen av dessa förändringar förväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion vid samtidig administrering av glykopyrronium och cimetidin eller andra hämmare av organisk katjontransport.

Samtidig administrering av glykopyrronium och oral inhalation av indakaterol, en β_2 -adrenerg agonist, påverkade inte farmakokinetiken för något av läkemedlen vid steady state för bägge aktiva substanser.

Graviditet

Det finns inga data från användning av Seebri Breezhaler hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Glykopyrronium ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om glykopyrroniumbromid utsöndras i bröstmjolk. Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades emellertid i mjolk hos digivande råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Användning av glykopyrronium hos ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan överväger den eventuella risken för spädbarnet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Fertilitet

Reproduktionsstudier och andra data från djur tyder inte på någon påverkan på fertiliteten hos vare sig män eller kvinnor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Glykopyrronium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste antikolinerga biverkningen var muntorrhet (2,4 %). Flertalet rapporter av muntorrhet ansågs vara relaterade till läkemedlet och var milda. Inget fall var av svår grad. Säkerhetsprofilen karakteriseras vidare av andra symtom relaterade till de antikolinerga effekterna, däribland tecken på urinretention, som var mindre vanlig. Gastrointestinala biverkningar, däribland gastroenterit och dyspepsi, observerades också. Biverkningar relaterade till lokal tolerabilitet inkluderade halsirritation, nasofaryngit, rinit och sinuit.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterades under de första sex månaderna i två poolade, pivotala, 6 respektive 12 månader långa studier i fas III, listas enligt MedDRAs organsystemklass (tabell 1). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	
Nasofaryngit ¹⁾	Vanliga
Rinit	Mindre vanliga
Cystit	Mindre vanliga
Immunsystemet	

Överkänslighet	Mindre vanliga
Angioödem ²⁾	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Hyperglykemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	
Sömnlöshet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk ³⁾	Vanliga
Nedsatt känsel	Mindre vanliga
Hjärtat	
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Palpitationer	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Täppta bihålor	Mindre vanliga
Produktiv hosta	Mindre vanliga
Halsirritation	Mindre vanliga
Näsblod	Mindre vanliga
Dysfoni ³⁾	Mindre vanliga
Paradoxal bronkospasm ²⁾	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	
Muntorrhet	Vanliga
Gastroenterit	Vanliga
Illamående ²⁾	Mindre vanliga
Kräkning ^{1) 2)}	Mindre vanliga
Dyspepsi	Mindre vanliga
Karies	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Muskuloskeletal smärta ^{1) 2)}	Vanliga
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus ²⁾	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Smärta i extremiteter	Mindre vanliga
Muskuloskeletal bröstsmärta	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	
Urinvägsinfektion ³⁾	Vanliga

Dysuri	Mindre vanliga
Urinretention	Mindre vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Trötthet	Mindre vanliga
Asteni	Mindre vanliga

- 1) Endast i 12-månadersdatabasen var detta vanligare för glykopyrronium än placebo
- 2) Rapporter har inkommit efter försäljningsgodkännande i samband med användning av Seebri Breezhaler. Dessa rapporteras frivilligt från en population av okänd storlek och det går därför inte att med säkerhet beräkna frekvensen eller att fastställa ett orsakssamband till läkemedelsexponeringen. Frekvensen är därför beräknad från kliniska provningar.
- 3) Endast hos äldre >75 år sågs detta oftare för glykopyrronium än placebo.

Beskrivning av vissa biverkningar

I den sammanslagna 6-månadersdatabasen var förekomsten av biverkningar för Seebri Breezhaler respektive placebo följande: muntorrhet 2,42 % mot 1,1 %, insomni 1,0 % mot 0,8 % och gastroenterit 1,4 % mot 0,9 %.

Muntorrhet rapporterades främst under de första 4 behandlingsveckorna, med en medianduration på 4 veckor hos majoriteten av patienterna. I 40 % av fallen kvarstod emellertid symtomen under hela 6-månadersperioden. Inga nya fall av muntorrhet rapporterades under månad 7-12.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Höga doser av glykopyrronium kan leda till antikolinerga symtom, för vilka symtomatisk behandling kan vara indicerat.

Akut intoxication på grund av oavsiktligt oralt intag av Seebri Breezhaler kapslar är osannolikt med tanke på den låga orala biotillgängligheten (cirka 5 %).

Efter intravenös administrering av 150 mikrogram glykopyrroniumbromid (motsvarande 120 mikrogram glykopyrronium) hos friska frivilliga var maximala plasmanivåer och total systemisk exponering cirka 50 respektive 6 gånger högre än vad som uppnås vid steady state med rekommenderad dos (44 mikrogram en gång dagligen) av Seebri Breezhaler och tolererades väl.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Glykopyrronium är en långverkande muskarinreceptorantagonist (antikolinergikum) för inhalation och bronkvidgande underhållsbehandling av KOL, vilken administreras en gång dagligen. Parasympatiska nerver

är den huvudsakliga neurala reaktionsvägen för bronkkonstriktion i luftvägarna och kolinerg tonus är den viktigaste reversibla komponenten i luftvägsobstruktion vid KOL. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronsammandragande effekt på luftvägarnas glatta muskelceller, vilket därmed vidgar luftvägarna.

Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer. I studier med radioligandbindning påvisades en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer. Den har en snabbt insättande effekt, vilket framgår av observerade receptorassociations-/dissociationskinetiska parametrar och tiden från inhalation till effekt i kliniska studier.

Den långvariga effekten kan delvis bero på att koncentrationen av aktiv substans upprätthålls i lungan, vilket återspeglas av glykopyrroniums långa terminala halveringstid i eliminationsfasen efter inhalation med Seebri Breezhaler inhalator, något som skiljer sig från halveringstiden efter intravenös administrering (se avsnitt Farmakokinetik).

Farmakodynamisk effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet inkluderade två fas III-studier, en 6-månaders placebokontrollerad studie och en 12-månadersstudie med placebo och aktiv kontroll (öppet tiotropium 18 mikrogram dagligen), vilka båda utfördes på patienter med klinisk KOL-diagnos av måttlig till svår karaktär.

Effekter på lungfunktionen

Seebri Breezhaler, 44 mikrogram en gång dagligen, gav genomgående en statistiskt signifikant förbättrad lungfunktion (forcerad expiratorisk volym under en sekund, FEV₁, forcerad vitalkapacitet, FVC, och inspiratorisk kapacitet, IC) i ett antal kliniska studier. I fas III-studierna sågs en bronkvidgande effekt inom 5 minuter efter den första dosen, vilken kvarstod under doseringsintervallet på 24 timmar från den första dos en. Den bronkvidgande effekten försvagades inte över tid i 6- och 12-månadersstudierna. Effektens omfattning berodde på graden av reversibilitet av obstruktiviteten vid studiestart (testad genom administrering av en kortverkande bronkdilaterande muskarinantagonist). Patienter med den lägsta graden av reversibilitet vid studiestart (<5 %) uppvisade i allmänhet en lägre bronkdilaterande effekt än patienter med en högre grad av reversibilitet vid studiestart (≥5 %). Efter 12 veckor med Seebri Breezhaler (primärt effektmått) ökade dalvärdet av FEV₁ med 72 ml hos patienter med den lägsta graden av reversibilitet (<5 %) och med 113 ml hos patienter med en högre grad av reversibilitet vid studiestart (≥5 %) jämfört med placebo (båda p<0,05).

I 6-månadersstudien med Seebri Breezhaler ökade FEV₁ efter den första dosen med 93 ml inom 5 minuter och 144 ml inom 15 minuter från dosering, jämfört med placebo (båda p<0,001). I 12-månadersstudien ökade FEV₁ med 87 ml efter 5 minuter och 143 ml efter 15 minuter (båda p<0,001). I 12-månadersstudien gav Seebri Breezhaler en statistiskt signifikant ökad FEV₁, jämfört med tiotropium under de första 4 timmarna efter dosering dag 1 och vecka 26, och numeriskt högre FEV₁-värden än tiotropium under de första 4 timmarna efter dosering vecka 12 och vecka 52.

De FEV₁-värden som uppmättes i slutet av doseringsintervallet (24 timmar efter dosering) var jämförbara för den första dosen och efter 1 års dosering. Efter 12 veckor (primärt effektmått) ökade Seebri Breezhaler dalvärdet för FEV₁ med 108 ml i 6-månadersstudien och 97 ml i 12-månadersstudien, jämfört med placebo (båda p<0,001). I 12-månadersstudien ökade FEV₁ med 83 ml för tiotropium, jämfört med placebo (p<0,001).

Effekter på symtom

Enligt utvärdering med Transitional Dyspnoea Index (TDI) minskade andfåddhet statistiskt signifikant med Seebri Breezhaler, 44 mikrogram en gång dagligen. En sammanslagen analys av de pivotala 6- och 12-månadersstudierna, visade att en statistiskt signifikant större andel av de patienter som fick Seebri Breezhaler svarade med minst 1 poängs förbättring av TDI focal score vecka 26 jämfört med placebo (58,4 % respektive 46,4 %, $p < 0,001$). Dessa fynd var jämförbara med dem som sågs hos patienter som fick tiotropium, av vilka 53,4 % svarade med minst 1 poängs förbättring ($p = 0,009$ jämfört med placebo).

Seebri Breezhaler, en gång dagligen, har också visat statistiskt signifikant effekt på den hälsorelaterade livskvaliteten mätt med St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). En sammanslagen analys av de pivotala 6 och 12 månadersstudierna, visade att en statistiskt signifikant större andel av patienterna som fick Seebri Breezhaler, jämfört med placebo, svarade med en förbättring på minst 4 SGRQ-poäng vecka 26 (57,8 % respektive 47,6 %, $p < 0,001$). Av de patienter som fick tiotropium svarade 61,0 % med en förbättring på minst 4 SGRQ-poäng ($p = 0,004$ jämfört med placebo).

Effekter på KOL-exacerbationer

Information om KOL-exacerbationer samlades in i de pivotala studierna om 6 respektive 12 månader. I båda studierna minskade andelen patienter med måttlig eller svår exacerbation (vilket per definition innebar att behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusinläggning krävdes). I 6-månadersstudien var andelen patienter med måttlig eller svår exacerbation 17,5 % för Seebri Breezhaler och 24,2 % för placebo (hazard ratio: 0,69, $p = 0,023$) och i 12-månadersstudien 32,8 % för Seebri Breezhaler och 40,2 % för placebo (hazard ratio: 0,66, $p = 0,001$). En sammanslagen analys av de första 6 behandlingsmånaderna i 6- och 12-månadersstudierna visade att Seebri Breezhaler, jämfört med placebo, statistiskt signifikant förlängde tiden till den första medelsvåra eller svåra exacerbationen och minskade frekvensen medelsvåra eller svåra exacerbationer (0,53 exacerbationer/år mot 0,77 exacerbationer/år, $p < 0,001$). Den sammanslagna analysen visade också att färre patienter i Seebri Breezhaler-gruppen än i placebogruppen fick en exacerbation som krävde sjukhusvård (1,7 % mot 4,2 %, $p = 0,003$).

Andra effekter

I 6- respektive 12-månadersstudien minskade Seebri Breezhaler en gång dagligen användningen av vidbehovsmedicin (salbutamol) statistiskt signifikant med 0,46 puffar per dag ($p = 0,005$) under 26 veckor och med 0,37 puffar per dag ($p = 0,039$) under 52 veckor, jämfört med placebo.

I en 3-veckors studie där ansträngningstoleransen testades med cykelergometer vid submaximal (80 %) belastning (submaximalt ansträngningstoleranstest) minskade Seebri Breezhaler, doserat på morgonen, dynamisk hyperinflation och förlängde tiden under vilken ansträngning kunde upprätthållas, från den första dosen och framåt. På den första behandlingsdagen förbättrades den inspiratoriska kapaciteten med 230 ml och ansträngningstiden förbättrades med 43 sekunder (en ökning med 10 %) jämfört med placebo. Efter tre veckors behandling var förbättringen av inspiratorisk kapacitet jämförbar med den förbättring som uppnåddes den första dagen (200 ml) med Seebri Breezhaler, men ansträngningstiden hade emellertid ökat med 89 sekunder jämfört med placebo (en ökning med 21 %). Seebri Breezhaler minskade dyspné och besvär i benen under ansträngning, enligt Borg-skallorna. Seebri Breezhaler minskade också dyspné i vila, enligt Transitional Dyspnoea Index.

Sekundära farmakodynamiska effekter

Efter dosering av upp till 176 mikrogram Seebri Breezhaler observerades ingen förändring i genomsnittlig hjärtfrekvens eller QTc-intervall hos patienter med KOL. I en noggrann QT-studie på 73 friska frivilliga med inhalation av en engångsdos på 352 mikrogram glykopyrronium (8 gånger den terapeutiska dosen) förlängdes inte QTc-intervall, men hjärtfrekvensen minskade något jämfört med placebo (maximal effekt -5,9 slag/minut; genomsnittlig effekt över 24 timmar -2,8 slag/minut). Effekten på hjärtfrekvensen och QTc-intervall efter intravenös administrering av 150 mikrogram glykopyrroniumbromid (motsvarande 120

mikrogram glykopyrronium) undersöktes hos unga friska studiedeltagare. Den maximala exponering (C_{max}) som uppnåddes var cirka 50 gånger högre än steady state-exponeringen efter inhalation av 44 mikrogram glykopyrronium och resulterade inte i takykardi eller QTc-förlängning. En svag minskning av hjärtfrekvensen observerades (genomsnittlig skillnad över 24 timmar -2 slag/minut jämfört med placebo), vilket är en känd effekt av låg exponering för antikolinerga substanser hos unga friska.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Seebri Breezhaler, för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral inhalation med användning av Seebri Breezhaler inhalator absorberades glykopyrronium snabbt och maximala plasmanivåer uppnåddes 5 minuter efter dosering.

Den absoluta biotillgängligheten av glykopyrronium, via inhalation med Seebri Breezhaler inhalator, beräknades till cirka 45 % av avgiven dos. Cirka 90 % av den systemiska exponeringen efter inhalation kom från absorption i lungan och 10 % från absorption i magtarmkanalen.

Hos patienter med KOL uppnåddes farmakokinetisk steady state för glykopyrronium inom en vecka från behandlingsstart. Genomsnittliga högsta och lägsta plasmakoncentrationer av glykopyrronium, vid steady state med en daglig dos på 44 mikrogram, var 166 pikogram/ml respektive 8 pikogram/ml. Vid steady state var exponeringen för glykopyrronium (AUC för doseringsintervallet på 24 timmar) cirka 1,4-1,7 gånger högre än efter den första dosen.

Distribution

Efter intravenös dosering var distributionsvolymen av glykopyrronium i steady state 83 liter. I terminalfasen var distributionsvolymen 376 liter. Efter inhalation var den skenbara distributionsvolymen i terminalfasen nästan 20 gånger högre, vilket återspeglar den mycket långsammare elimineringen efter inhalation. *In vitro* var glykopyrroniums bindning till humana plasmaproteiner 38-41 % vid koncentrationer på 1-10 nanogram/ml.

Metabolism

Metabolismstudier *in vitro* visade att de metabola vägarna för glykopyrroniumbromid är desamma hos djur och människa. Hydroxylering, som gav en rad mono- och bishydroxylerade metaboliter, och direkt hydrolys, som ledde till bildning av ett karboxylsyra-derivat (M9), observerades. *In vivo* bildas M9 från den nedsvalda dosfraktionen av inhalerad glykopyrroniumbromid. Glukuronid- och/eller sulfatkonjugat av glykopyrronium återfanns i urinen hos människa efter upprepad inhalation och stod för cirka 3 % av dosen.

Flera CYP-isoenzymer bidrar till den oxidativa metabolismen av glykopyrronium. Hämning eller induktion av metabolismen av glykopyrronium leder troligen inte till någon relevant förändring av systemisk exponering för den aktiva substansen.

Inhibitionsstudier *in vitro* visade att glykopyrroniumbromid inte har någon relevant kapacitet att hämma CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, effluxtransportörerna MDR1, MRP2 och MXR eller upptagstransportörerna OCT1 och OCT2. Enzyminduktionsstudier *in vitro* tydde inte på någon kliniskt relevant induktion av glykopyrroniumbromid på cytokrom P450-isoenzymerna, på UGT1A1 eller transportörerna MDR1 och MRP2.

Eliminering

Efter intravenös administrering av [^3H]-märkt glykopyrroniumbromid till människa uppgick den genomsnittliga utsöndringen av radioaktivitet via urinen under 48 timmar till 85 % av dosen. Ytterligare 5 % återfanns i gallan.

Renal eliminering av modersubstansen står för cirka 60-70 % av totalt clearance av systemiskt tillgängligt glykopyrronium, medan icke-renalt clearance står för cirka 30-40 %. Biliärt clearance bidrar till icke-renalt clearance, men merparten av icke-renalt clearance anses bero på metabolism.

Genomsnittligt renalt clearance av glykopyrronium efter inhalation låg i intervallet 14,4-24,4 liter/tim. Aktiv tubulär utsöndring bidrar till den renala elimineringen av glykopyrronium. Upp till 23 % av den avgivna dos en återfanns som modersubstans i urinen.

Plasmakoncentrationen av glykopyrronium sjönk flerfasigt. Den genomsnittliga terminala halveringstiden i eliminationsfasen var mycket längre efter inhalation (33-57 timmar) än efter intravenös (6,2 timmar) och oral (2,8 timmar) administrering. Elimineringsmönstret tyder på ihållande absorption i lungorna och/eller överföring av glykopyrronium till den systemiska cirkulationen vid, och mer än 24 timmar efter, inhalation.

Linjäritet/icke-linjäritet

Hos patienter med KOL ökade både systemisk exponering och total utsöndring av glykopyrronium i urinen vid farmakokinetisk steady state ungefär dosproportionellt inom dosintervallet 44 till 176 mikrogram.

Särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys av data för KOL-patienter identifierade kroppsvikt och ålder som faktorer som bidrar till skillnader i den systemiska exponeringen mellan patienter. Seebri Breezhaler 44 mikrogram en gång dagligen kan användas riskfritt till alla ålders- och kroppsviktsgrupper.

Kön, rökstatus och utgångsvärdet av FEV_1 hade ingen synbar effekt på systemisk exponering.

Det fanns inga stora skillnader i total systemisk exponering (AUC) mellan japanska och kaukasiska studiedeltagare efter inhalation av glykopyrroniumbromid. För personer med annat etniskt ursprung är tillgängliga data otillräckliga.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras huvudsakligen från den systemiska cirkulationen genom renal utsöndring. Minskad levermetabolism av glykopyrronium anses inte leda till någon kliniskt relevant ökad systemisk exponering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njurfunktionsnedsättning påverkar den systemiska exponeringen för glykopyrroniumbromid. Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen (AUC_{last}) på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. KOL-patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning (skattad glomerulär filtrationshastighet, $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kan använda rekommenderad dos av Seebri Breezhaler. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning (skattad glomerulär filtrationshastighet under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda Seebri Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter som kan hänföras till glykopyrroniumbromids muskarinreceptorantagonistiska egenskaper inkluderade mild till måttlig ökning av hjärtfrekvensen hos hund, linsgrumling hos råtta och reversibla förändringar associerade med minskad körtelsekretion hos råtta och hund. Mild irritation eller adaptiva förändringar i andningsvägarna sågs hos råtta. Alla dessa fynd uppträdde vid exponeringar som var tillräckligt mycket högre än dem som förutses hos människa.

Glykopyrronium var inte teratogent hos råtta eller kanin efter inhalation. Fertilitet och pre- och postnatal utveckling påverkades inte hos råtta. Glykopyrroniumbromid och dess metaboliter passerar inte placenta i någon väsentlig grad hos dräktiga råttor, kaniner eller hundar. Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades i mjölk hos digivande råttor och uppnådde där koncentrationer som var upp till 10 gånger högre än i honans blod.

Studier av glykopyrroniumbromid på gentoxicitet visade ingen mutagen eller klastogen risk. Karcinogenicitetsstudier, oral administrering hos transgena möss och inhalation hos råttor, visade inga tecken på karcinogenicitet vid systemisk exponering (AUC) som hos möss var cirka 53 gånger och hos råttor 75 gånger högre än den exponering som uppnås med den högsta rekommenderade dosen på 44 mikrogram en gång dagligen till människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje kapsel innehåller 63 mikrogram glykopyrroniumbromid, vilket motsvarar 50 mikrogram glykopyrronium.

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 55 mikrogram glykopyrroniumbromid, vilket motsvarar 44 mikrogram glykopyrronium.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 23,6 mg laktos (som monohydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Glykopyrron

Miljörisk: Användning av glykopyrron har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Glykopyrron är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Glykopyrron har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.5497 \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.000075 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.5497 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Harlan Laboratories Study C13436):

ErC50 72 h (growth rate) > 100 mg/L

NOEC = 7.5 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 33.0 mg/L (OECD 202) (Harlan Laboratories Study C13425)

Fish (Danio rerio):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 100 mg/L (OECD 203) (Harlan Laboratories Study C10040)

PNEC = 33 $\mu\text{g/L}$

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor used if acute toxicity data for three trophic levels is available. EC50 for *Daphnia magna* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.000075 \mu\text{g/L} / 33 \mu\text{g/L} = 0.0000227$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of glycopyrronium bromide has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0 % degradation in 28 days (OECD 301A) (Harlan Laboratories Study C13447)

Justification of chosen degradation phrase:

Glycopyrronium bromide is not readily biodegradable. The phrase "Glycopyrronium bromide is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow = -2.1 (OECD 107). (Harlan Laboratories Study C13403)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, glycopyrronium bromide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Following inhalation of single and repeated once-daily doses between 50 and 200 µg glycopyrronium by healthy volunteers and patients with COPD mean renal clearance of glycopyrronium was in the range of 17.4 and 24.4 L/h. Active tubular secretion contributes to the renal elimination of glycopyrronium. Up to 20% of the dose was found in urine as parent drug. (Novartis Core Data Sheet, 2016)

PBT/vPvB assessment

According to the established EU criteria, glycopyrronium bromide cannot be regarded as a PBT/vPvB substance, as it has low potential for bioaccumulation and is not toxic.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Harlan Laboratories Study C13436. Toxicity of NVA237 A5 to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C13425. Acute toxicity of NVA237 A5 to *Daphnia magna* in a 48-hour immobilization test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C10040. Acute toxicity of NVA237 A5 to zebra fish (*Brachydanio rerio*) in a 96-hour test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C13447. Ready biodegradability of NVA237 A5 in a DOC Die-Away test. Final report: 09 February 2009.
- Harlan Laboratories Study C13403. Determination of the water solubility and the partition coefficient (n-octanol/water). Final report: 15 June 2009.
- Novartis Core Data Sheet, SEEBRI™ BREEZHALER® (Glycopyrronium bromide, NVA237), Version 2.1, 19 May 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Kassera varje inhalator efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Kapslarna måste alltid förvaras i blisterkartan. Fuktkänsligt. Kapslarna får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

Särskilda anvisningar för destruktions

Inhalatorn som medföljer varje nytt recept ska användas. Kassera varje inhalator efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

Anvisningar för användning och hantering

Läs igenom hela **bruksanvisningen** innan Seebri Breezhaler används.



Lägg i kapseln



Stick hål och släpp



Inhalera djupt



Kontrollera att kapseln är tom

1



Steg 1a:
Ta av locket

2



Steg 2a:
Stick hål på kapseln en gång
Håll inhalatorn upprätt.
Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt.

3



Steg 3a:
Andas ut helt
Blås inte ut i inhalatorn.

4



Kontrollera att kapseln är tom
Öppna inhalatorn för att se om det finns pulver kvar i kapseln.



Steg 1b:
Öppna inhalatorn



Steg 1c:
Ta ut en kapsel
Skilj ett blister från blisterkartan.
Dra av skyddsfolien och ta ut kapseln.
Tryck inte kapseln genom folien.
Svälj inte kapseln.

Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln.
Stick bara hål på kapseln en gång.



Steg 2b:
Släpp sidoknapparna



Steg 3b:
Inhalera läkemedlet med ett djupt andetag
Håll inhalatorn så som visas på bilden.
Placera munstycket i munnen. Slut läpparna ordentligt runt munstycket.
Tryck inte in sidoknapparna.
Andas in snabbt och så djupt du kan.
Under inhalationen kommer du att höra ett surrande ljud.
Eventuellt känns smaken av läkemedlet när du inhalerar.



Steg 3c:
Håll andan
Håll andan i upp till 5 sekunder.

Om pulver finns kvar i kapseln:

- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 3a till 3c.



Ta ut den tomma kapseln
Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna. Stäng inhalatorn och sätt på locket.



Steg 1d:

Lägg i kapseln

Lägg inte kapseln direkt i munstycket.

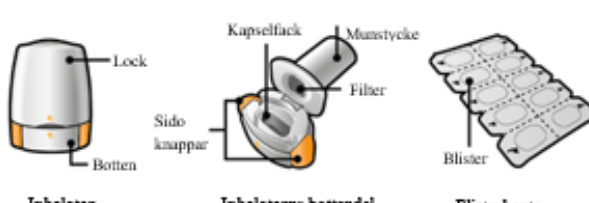


Steg 1e:

Stäng inhalatorn

Viktig information

- Seebri Breezhaler kapslar ska alltid förvaras i blistret och endast tas ut ur blistret precis före användning.
- Tryck inte kapseln genom folien för att ta ut den ur blistret.
- Svälj inte kapseln.
- Använd inte Seebri Breezhaler kapslar med någon annan inhalator.
- Använd inte Seebri Breezhaler inhalator för att ta något annat läkemedel i form av en kapsel.
- Stoppa aldrig kapseln i munnen eller i inhalatorns munstycke.
- Tryck inte in sidoknapparna mer än en gång.
- Blås inte ut i munstycket.
- Tryck inte in sidoknapparna medan du andas in genom munstycket.
- Ta inte i kapslarna med fuktiga händer.
- Tvätta aldrig inhalatorn med vatten.

En Seebri Breezhaler-förpackning innehåller: • en Seebri Breezhaler inhalator • ett eller flera blister med antingen 6 eller 10 Seebri Breezhaler kapslar som ska användas med inhalatorn. 	Vanliga frågor Varför hördes inget ljud från inhalatorn när jag inhalede? Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer kan du försiktigt lossa kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 3a till 3c. Vad ska jag göra om det är pulver kvar i kapseln? Du har inte fått i dig tillräcklig mängd av läkemedlet. Stäng inhalatorn och upprepa steg 3a till 3c. Jag hostade efter inhalation, gör det något? Detta kan inträffa. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel. Jag kände en liten bit av kapseln på tungan, gör det något? Detta kan hända. Det är inte skadligt. Risken för att kapseln krossas ökar om du sticker hål på kapseln mer än en gång.	Rengöring av inhalatorn Torka munstyckets insida och utsida med en ren, torr och luddfri trasa så att eventuellt pulver avlägsnas. Håll inhalatorn torr. Tvätta aldrig inhalatorn med vatten. Kassering av inhalatorn efter användning Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslar i förpackningen har använts. Fråga apotekspersonal hur man kasserar läkemedel och inhalatorer som inte längre används.
--	---	--

Egenskaper hos läkemedelsformen

Inhalationspulver, hård kapsel (inhalationspulver).

Transparenta, orange kapslar, som innehåller ett vitt pulver, med "GPL50" tryckt i svart ovanför, och företagslogotypen (s) tryckt i svart nedanför, ett svart streck.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver, hård kapsel 44 mikrog Transparenta, orange kapslar, som innehåller ett vitt pulver, med "GPL50" tryckt i svart ovanför, och företagslogotypen tryckt i svart nedanför, ett svart streck.

30 kapsel/kapslar blister, 348:51, F

3 x 30 kapsel/kapslar blister, 949:23, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Inhalationspulver, hård kapsel 44 mikrog