

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seebri Breezhaler 44 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium.

Każda dostarczona dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 55 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 44 mikrogramom glikopironium.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 23,6 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej (proszek do inhalacji).

Przezroczyste, pomarańczowe kapsułki zawierające biały proszek, z oznaczeniem produktu „GPL50” w kolorze czarnym wydrukowanym nad czarną linią i logo wytwórcy () w kolorze czarnym, wydrukowanym pod czarną linią.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler.

Zaleca się, by produkt leczniczy Seebri Breezhaler podawać o tej samej porze każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, następną dawkę należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jednej dawki na dobę.

Szczegółne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler może być stosowany w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler może być stosowany w zalecanych dawkach u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii produkt leczniczy Seebri Breezhaler należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na glikopironium może być zwiększona

w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwane głównie przez nerki i z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia na lek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler (patrz punkt 6.6).

Kapsułki należy wyjąć z blistra dopiero bezpośrednio przed użyciem.

Nie wolno połykać kapsułek.

Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt leczniczy. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego, należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych

Produkt Seebri Breezhaler jest lekiem do codziennego, długotrwałego stosowania w leczeniu podtrzymującym i nie jest przeznaczony do podawania w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli, tj. nie jest lekiem do stosowania doraźnego.

Nadwrażliwość

Po podaniu produktu leczniczego Seebri Breezhaler zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości. W razie wystąpienia objawów sugerujących reakcje alergiczne, szczególnie obrzęku naczynioruchowego (w tym trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęku języka, warg i twarzy), pokrzywki lub wysypki skórnej, należy natychmiast przerwać leczenie i zastosować leczenie alternatywne.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

W badaniach klinicznych z produktem Seebri Breezhaler nie obserwowano paradoksalnego skurczu oskrzeli. Jednak paradoksalny skurcz oskrzeli występował po zastosowaniu innych leków wziewnych i może stanowić zagrożenie życia. Jeśli do niego dojdzie, należy natychmiast przerwać leczenie i zastosować leczenie alternatywne.

Działanie przeciwocholinergiczne

Produkt Seebri Breezhaler należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów z zatrzymaniem moczu.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim

kątem przesączania oraz o konieczności przerwania leczenia produktem leczniczym Seebri Breezhaler i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego obserwowano umiarkowane zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC_{last}) stanowiące 1,4-krotność wartości u osób bez choroby nerek, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek wielkość ta wzrosła maksymalnie 2,2-krotnie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii, produkt leczniczy Seebri Breezhaler należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2). Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem serca w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QT_c (oznaczane metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił >450 ms dla mężczyzn lub >470 ms dla kobiet) i dlatego doświadczenie dotyczące stosowania leku w tej grupie pacjentów jest ograniczone. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Substance pomocnicze

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje o działaniu przeciwocholinergicznym, dlatego nie jest ono zalecane.

Mimo, iż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, produkt leczniczy Seebri Breezhaler był podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi w leczeniu POChP i nie stwierdzono klinicznych dowodów wskazujących na interakcje z innymi lekami. Do leków tych należą: sympatykomimetyczne leki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny oraz doustne i wziewne steroidy.

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników cymetydyna, inhibitor transportu kationów organicznych, uważana za współodpowiedzialną za wydalanie glikopironium przez nerki powodowała zwiększenie pola pod krzywą (AUC) glikopironium o 22% oraz zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%. Na podstawie nasilenia tych zmian nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium i cymetydyny lub innych inhibitorów transportu kationów organicznych.

Jednoczesne podawanie glikopironium oraz podawanego w postaci doustnej inhalacji indakaterolu, agonisty receptora β_2 , w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Glikopironium należy stosować w czasie ciąży wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glikopironiowy bromek przenika do mleka ludzkiego. Jednak glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka karmiących samic szczura (patrz punkt 5.3). Stosowanie glikopironium przez kobiety karmiące piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla kobiety przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka (patrz punkt 5.3).

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję oraz inne dane uzyskane podczas badań na zwierzętach nie dają podstaw do obaw co do wpływu leku na płodność u mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Glikopironium nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym przeciwcholinergicznym działaniem niepożądanym była suchość błony śluzowej jamy ustnej (2,4%). Większość zgłoszeń dotyczących suchości błony śluzowej jamy ustnej było podejrzewanych o związek z produktem leczniczym i były to zdarzenia łagodne, a w żadnym przypadku ich nasilenie nie było ciężkie.

Profil bezpieczeństwa leku charakteryzuje się ponadto występowaniem innych objawów związanych z działaniem przeciwcholinergicznym, w tym objawów zatrzymania moczu, które występowały niezbyt często. Obserwowano również działania na układ pokarmowy, w tym zapalenie żołądka i jelit oraz niestrawność. Do działań niepożądanych związanych z jego tolerancją miejscową należało podrażnienie gardła, zapalenie części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie zatok.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reakcje niepożądane zgłaszane podczas pierwszych sześciu miesięcy przedstawione zbiorczo dla dwóch badań rejestracyjnych III fazy, trwających 6 i 12 miesięcy, zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów narządowych MedDRA (Tabela 1). W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie części nosowej gardła ¹⁾	Często
Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często
Zapalenie pęcherza moczowego	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy ²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	
Bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy ³⁾	Często
Niedoczulica	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Przekrwienie zatok	Niezbyt często
Kaszel z odkrztuszaniem	Niezbyt często
Podrażnienie gardła	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Dysfonia ²⁾	Niezbyt często
Paradoksalny skurcz oskrzeli ²	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często
Zapalenie żołądka i jelit	Często
Nudności ²⁾	Niezbyt często
Wymioty ¹⁾²⁾	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Próchnica zębów	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	Niezbyt często
Świąd ²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe ^{1) 2)}	Często
Ból kończyny	Niezbyt często
Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej	Niezbyt często

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zakażenie układu moczowego ³⁾	Często
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Uczucie zmęczenia	Niezbyt często
Astenia	Niezbyt często

1) Występowały częściej w przypadku stosowania glikopirionium niż placebo jedynie w bazie zawierającej dane z okresu 12 miesięcy

2) Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu produktu leczniczego Seebri Breezhaler do obrotu. Zgłoszenia te były dobrowolne i pochodziły z populacji o nieznanej liczebności, stąd wiarygodne oszacowanie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku nie zawsze jest możliwe. Z tego względu częstość określono na podstawie doświadczenia z badań klinicznych.

3) Obserwowane częściej w przypadku stosowania glikopirionium niż placebo jedynie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat

Opis wybranych działań niepożądanych

W bazie zawierającej zbiorcze dane z 6 miesięcy częstość występowania suchości błony śluzowej jamy ustnej wyniosła 2,2% w porównaniu z 1,1%, częstość występowania bezsenności wyniosła 1,0% w porównaniu z 0,8%, a zapalenia żołądka i jelit 1,4% w porównaniu z 0,9%, odpowiednio dla produktu leczniczego Seebri Breezhaler i placebo.

Suchość błony śluzowej jamy ustnej zgłaszano głównie podczas pierwszych 4 tygodni leczenia, z medianą czasu trwania wynoszącą u większości pacjentów 4 tygodnie. Jednak w 40% przypadków objawy utrzymywały się przez cały okres 6 miesięcy. Nie zgłaszano żadnych nowych przypadków suchości błony śluzowej jamy ustnej w miesiącach 7-12.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Duże dawki glikopirionium mogą prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów działania przeciwcholinergicznego, w przypadku których wskazane może być leczenie objawowe.

Ostre zatrucie w wyniku niezamierzonego doustnego przyjęcia produktu leczniczego Seebri Breezhaler w postaci kapsułek jest mało prawdopodobne z powodu małej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym (około 5%).

Maksymalne stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą AUC po dożylnym podaniu 150 mikrogramów glikopirionowego bromku (odpowiadających 120 mikrogramom glikopirionium) zdrowym ochotnikom były odpowiednio około 50-krotnie i 6-krotnie większe niż wartości maksymalne i całkowite pole pod krzywą w stanie stacjonarnym uzyskane po podaniu zalecanej dawki (44 mikrogramy raz na dobę) produktu leczniczego Seebri Breezhaler i były one dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki przeciwocholinergiczne, kod ATC: R03BB06

Mechanizm działania

Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest jedynym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na mięśnie gładkie dróg oddechowych, powodując w ten sposób ich rozszerzenie.

Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotną selektywność dla ludzkich receptorów M3 względem ludzkich receptorów M2. Lek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, o czym świadczą kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptora oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych.

Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator Seebri Breezhaler w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym (patrz punkt 5.2).

Działanie farmakodynamiczne

Program rozwoju klinicznego III fazy obejmował dwa badania III fazy: 6-miesięczne badanie kontrolowane placebo oraz 12-miesięczne badanie kontrolowane placebo i substancją czynną (tiotropium w dawce 18 mikrogramów raz na dobę podawane w próbie otwartej), oba z udziałem pacjentów z klinicznym rozpoznaniem umiarkowanego do ciężkiego POChP.

Wpływ na czynność płuc

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler 44 mikrogramy podawany raz na dobę zapewniał statystycznie znamienne poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV₁, natężona pojemność życiowa FVC oraz pojemność wdechowa IC) w licznych badaniach klinicznych. W badaniach III fazy działanie rozszerzające oskrzela obserwowano w ciągu 5 minut od podania pierwszej dawki i utrzymywało się ono przez 24 godziny od podania pierwszej dawki. W badaniach trwających 6 i 12 miesięcy nie obserwowano osłabienia efektu rozszerzenia oskrzeli w miarę upływu czasu. Siła działania zależała od stopnia odwracalności wyjściowego ograniczenia w przepływie powietrza (ocenianego poprzez zastosowanie krótko działającego antagonisty muskarynowego powodującego rozszerzenie oskrzeli): U pacjentów, u których wyjściowy stopień odwracalności był najmniejszy (<5%) wykazywano ogólnie słabsze działanie polegające na rozszerzeniu oskrzeli niż u pacjentów z większym wyjściowym stopniem odwracalności (≥5%). Po 12 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy), produkt leczniczy Seebri Breezhaler zwiększał wartość FEV₁ (mierzoną przed przyjęciem kolejnej dawki leku) o 72 ml u pacjentów wykazujących najmniejszy stopień odwracalności (<5%) i o 113 ml u pacjentów, u których wartość wyjściowa stopnia odwracalności była większa (≥5%) w porównaniu z placebo (p<0,05 w obu przypadkach).

W badaniu trwającym 6 miesięcy produkt leczniczy Seebri Breezhaler zwiększał FEV₁ po podaniu pierwszej dawki powodując poprawę o 93 ml w ciągu 5 minut i o 144 ml w ciągu 15 minut od podania dawki, w porównaniu z placebo (p<0,001 w obu przypadkach). W badaniu trwającym 12 miesięcy wartości te poprawiły się o 87 ml po 5 minutach oraz o 143 ml po 15 minutach (p<0,001 w obu przypadkach). W badaniu trwającym 12 miesięcy produkt leczniczy Seebri Breezhaler spowodował statystycznie znamienne poprawę FEV₁ w porównaniu z tiotropium w ciągu pierwszych 4 godzin od

podania dawki w dniu 1. oraz w tygodniu 26., a także numerycznie większe wartości FEV₁ w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu dawki, w porównaniu z tiotropium w tygodniu 12. i w tygodniu 52.

Wartości FEV₁ pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami leku (24 h po podaniu dawki) były podobne po podaniu pierwszej dawki oraz po 1 roku stosowania. Po 12 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) produkt leczniczy Seebri Breezhaler zwiększał najmniejsze wartości FEV₁ (mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki leku) o 108 ml w badaniu trwającym 6 miesięcy oraz o 97 ml w badaniu trwającym 12 miesięcy w porównaniu z placebo ($p < 0,001$ w obu przypadkach). W badaniu trwającym 12 miesięcy poprawa po zastosowaniu tiotropium względem placebo wyniosła 83 ml ($p < 0,001$).

Wpływ na objawy

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler podawany w dawce 44 mikrogramów raz na dobę zmniejszał statystycznie znamienne duszność ocenianą za pomocą wskaźnika Transition Dyspnoea Index (TDI). W analizie zbiorczej danych, pochodzących z badań rejestracyjnych trwających 6 i 12 miesięcy, statystycznie znamienne większy odsetek pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Seebri Breezhaler uzyskał co najmniej 1-punktową poprawę całkowitego wyniku w skali TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (odpowiednio 58,4% oraz 46,4%; $p < 0,001$). Wyniki te były podobne do wyników uzyskanych u pacjentów otrzymujących tiotropium, z których 53,4% uzyskało poprawę o co najmniej 1 punkt ($p = 0,009$ w porównaniu z placebo).

Wykazano również, że produkt leczniczy Seebri Breezhaler podawany raz na dobę ma statystycznie znamienne wpływ na jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą Kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ, ang. St. George's Respiratory Questionnaire). Analiza danych łączonych pochodzących z badań rejestracyjnych trwających 6 i 12 miesięcy wykazała, że statystycznie znamienne większy odsetek pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Seebri Breezhaler uzyskał poprawę o co najmniej 4 punkty w SGRQ w porównaniu z placebo w tygodniu 26. (odpowiednio 57,8% oraz 47,6%; $p < 0,001$). U pacjentów otrzymujących tiotropium, u 61,0% uzyskano poprawę w SGRQ o co najmniej 4 punkty ($p = 0,004$ w porównaniu z placebo).

Zmniejszenie częstości zaostrzeń POChP

Dane dotyczące zaostrzeń POChP zebrano w badaniach rejestracyjnych trwających 6 i 12 miesięcy. W obu badaniach, odsetek pacjentów, u których występowało umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie (definiowane jako wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie i (lub) antybiotykami lub hospitalizacji) był zmniejszony. W badaniu trwającym 6 miesięcy, odsetek pacjentów, u których występowało umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie, wyniósł 17,5% dla produktu Seebri Breezhaler i 24,2% dla placebo (współczynnik ryzyka: 0,69, $p = 0,023$), a w badaniu trwającym 12 miesięcy wyniósł 32,8% dla produktu Seebri Breezhaler i 40,2% dla placebo (współczynnik ryzyka: 0,66, $p = 0,001$). W analizie zbiorczej danych pochodzących z pierwszych 6 miesięcy leczenia w badaniach trwających 6 i 12 miesięcy, produkt leczniczy Seebri Breezhaler, w porównaniu do placebo, powodował statystycznie znaczne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia oraz zmniejszał częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (0,53 zaostrzeń/rok w porównaniu z 0,77 zaostrzeń/rok, $p < 0,001$). Zbiorcza analiza wykazała również, że zaostrzenie wymagające hospitalizacji wystąpiło u mniejszej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Seebri Breezhaler niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,7% w porównaniu z 4,2%; $p = 0,003$).

Inne działania

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler podawany raz na dobę zmniejszał statystycznie znacznie zużycie leku stosowanego doraźnie (salbutamolu) o 0,46 wziewów na dobę ($p = 0,005$) w okresie 26 tygodni oraz o 0,37 wziewów na dobę ($p = 0,039$) w okresie 52 tygodni w porównaniu z placebo odpowiednio w badaniu trwającym 6 i 12 miesięcy.

W 3-tygodniowym badaniu sprawdzającym tolerancję wysiłku za pomocą cykloergometru przy submaksymalnym (80%) obciążeniu (submaksymalny test tolerancji wysiłku) produkt leczniczy Seebri Breezhaler podawany rano zmniejszał dynamiczną hiperinflację płuc oraz wydłużał czas tolerancji wysiłku już od podania pierwszej dawki. Pierwszego dnia leczenia pojemność wdechowa

podczas wysiłku poprawiła się o 230 ml, a czas tolerancji wysiłku wydłużył się o 43 sekundy (wydłużenie o 10%) w porównaniu z placebo. Po trzech tygodniach leczenia poprawa pojemności wdechowej pod wpływem stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler była podobna do tej obserwowanej pierwszego dnia (200 ml), jednak czas tolerancji wysiłku wydłużył się o 89 sekund (wydłużenie o 21%) w porównaniu z placebo. Stwierdzono, że produkt leczniczy Seebri Breezhaler zmniejszał duszność i dyskomfort odczuwany w nogach podczas wysiłku, mierzony za pomocą skal Borga. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler zmniejszał również duszność spoczynkową, mierzoną za pomocą wskaźnika Transition Dyspnoea Index (TDI).

Wtórne działania farmakodynamiczne

Nie obserwowano żadnej zmiany w odniesieniu do średniej częstości akcji serca lub odstępu QTc po podaniu produktu leczniczego Seebri Breezhaler w dawkach wynoszących do 176 mikrogramów pacjentom z POChP. W dokładnym badaniu QT z udziałem 73 zdrowych ochotników pojedyncza wziewna dawka glikopironium wynosząca 352 mikrogramy (8-krotność dawki terapeutycznej) nie powodowała wydłużenia odstępu QTc i nieznacznie zmniejszała częstość akcji serca (maksymalny efekt -5,9 uderzeń na minutę; średni wpływ w ciągu 24 godzin -2,8 uderzeń na minutę) w porównaniu z placebo. Wpływ 150 mikrogramów glikopironiowego bromku podawanego dożylnie (odpowiadających 120 mikrogramom glikopironium) na częstość akcji serca i odstęp QTc badano u młodych, zdrowych uczestników badania. Największe narażenie (C_{max}) jakie uzyskano było około 50-krotnie większe niż występujące po wziewnym przyjęciu glikopironium w dawce 44 mikrogramów w stanie stacjonarnym, nie powodując tachykardii lub wydłużenia QTc. Obserwowano nieznaczne zmniejszenie częstości akcji serca (średnia różnica w ciągu 24 h -2 uderzenia na minutę w porównaniu z placebo), co stanowi znany wynik niewielkiego narażenia na związki przeciwcholinergiczne u młodych, zdrowych osób.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Seebri Breezhaler we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po inhalacji doustnej za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler następowało szybkie wchłanianie glikopironium, a maksymalne stężenia w osoczu występowały po 5 minutach od podania dawki.

Szacowano, że całkowita biodostępność glikopironium podawanego wziewnie przez inhalator Seebri Breezhaler wyniosła około 45% dostarczanej dawki. Około 90% pola pod krzywą AUC po wziewnym przyjęciu leku jest wynikiem wchłaniania z płuc, a 10% - wchłaniania z przewodu pokarmowego.

U pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan stacjonarny glikopironium osiągnięto w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Średnie największe i najmniejsze stężenia glikopironium w stanie stacjonarnym dla dawki 44 mikrogramy podawanej raz na dobę wyniosły odpowiednio 166 pikogramów/ml i 8 pikogramów/ml. Pole pod krzywą zależności stężenia glikopironium od czasu w stanie stacjonarnym (AUC w ciągu 24 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami) było około 1,4 do 1,7 razy większe niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu dawki leku objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym wyniosła 83 litry, a objętość dystrybucji w fazie końcowej wyniosła 376 litrów. Pozorna objętość dystrybucji w fazie końcowej po wziewnym przyjęciu leku była prawie 20-krotnie większa, co świadczy o dużo wolniejszym wydalaniu leku po podaniu wziewnym. Wiązanie glikopironium z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wyniosło od 38% do 41% przy stężeniach od 1 do 10 nanogramów/ml.

Metabolizm

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały istnienie podobnych szlaków metabolicznych glikopironiowego bromku u zwierząt i ludzi. Obserwowano hydroksylację prowadzącą do powstania różnych metabolitów mono- i bihydroksylowanych oraz bezpośrednią hydrolizę, w wyniku której powstała pochodna kwasu karboksylowego (M9). *In vivo* M9 powstaje z połkniętej części dawki glikopironiowego bromku podawanego wziewnie. W moczu osób otrzymujących wielokrotne wziewne dawki leku wykryto glikopironium w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym i (lub) siarkowym, co stanowi około 3% dawki.

Liczne izoenzymy CYP uczestniczą w przemianach oksydacyjnych glikopironium. Jest mało prawdopodobne, by zahamowanie lub indukcja metabolizmu glikopironium spowodowały istotną zmianę w wielkości pola pod krzywą AUC substancji czynnej.

Badania hamującego działania leku *in vitro* wykazały, że glikopironiowy bromek nie może powodować istotnego zahamowania CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5, białek wypierających MDR1, MRP2 lub MXR oraz białek wychwytyjących OCT1 lub OCT2. Badania indukcji enzymów *in vitro* nie wskazywały na występowanie klinicznie istotnej indukcji izoenzymów cytochromu P450 lub UGT1A1 oraz białek transportujących MDR1 i MRP2 przez glikopironiowy bromek.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu ludziom glikopironiowego bromku znakowanego [³H] średnie wydalanie radioaktywności z moczem w ciągu 48 godzin wyniosło 85% dawki. Dalsze 5% dawki było wykrywane w żółci.

Eliminacja leku macierzystego przez nerki wynosi około 60 do 70% całkowitego klirensu glikopironium dostępnego ogólnoustrojowo, natomiast klirens nienerkowy dotyczy około 30 do 40% dawki. Na klirens nienerkowy składa się wydalanie leku z żółcią, jednak uważa się, że większość klirensu nienerkowego stanowią przemiany metaboliczne.

Średni nerkowy klirens glikopironium po podaniu wziewnym mieścił się w zakresie od 17,4 do 24,4 litrów/h. Aktywne wydzielanie kanalikowe ma udział w wydalaniu glikopironium przez nerki. Do 23% dostarczonej dawki wykrywano w moczu w postaci leku macierzystego.

Stężenia glikopironium w osoczu zmniejszały się w sposób wielofazowy. Średni okres półtrwania w fazie końcowej był dużo dłuższy po wziewnym przyjęciu leku (33 do 57 godzin) niż po podaniu dożylnym (6,2 godziny) lub doustnym (2,8 godzin). Przebieg eliminacji wskazuje na długotrwałe wchłanianie leku z płuc i (lub) przejście glikopironium do krążenia ogólnoustrojowego 24 godziny po przyjęciu wziewnym i później.

Liniowość lub nieliniowość

U pacjentów z POChP zarówno pole pod krzywą, jak i całkowite wydalanie glikopironium z moczem w stanie stacjonarnym zwiększyło się w sposób w przybliżeniu proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 44 do 176 mikrogramów.

Szczególne populacje pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane od pacjentów z POChP wykazała, że czynnikami wpływającymi na występowanie zmienności międzypersonicznej w odniesieniu do pola pod krzywą AUC jest masa ciała i wiek pacjentów. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler podawany w dawce 44 mikrogramy raz na dobę może być bezpiecznie stosowany we wszystkich grupach wiekowych i wagowych.

Płeć, palenie papierosów i początkowe wartości FEV₁ nie miały widocznego wpływu na wielkość pola pod krzywą AUC.

Nie stwierdzono dużych różnic w wielkości pola pod krzywą (AUC) pomiędzy Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej po wziewnym podaniu glikopironiowego bromku. Dane

farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych lub rasowych są niewystarczające.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Glikopironium jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego głównie przez nerki. Uważa się, że zaburzenia metabolizmu glikopironium w wątrobie nie spowodują klinicznie istotnego zwiększenia pola pod krzywą AUC.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek mają wpływ na wielkość AUC glikopironiowego bromku. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek obserwowano umiarkowane, maksymalnie 1,4-krotne średnie zwiększenie wielkości pola pod krzywą (AUC_{last}) oraz maksymalnie 2,2-krotne zwiększenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek. U pacjentów z POChP i zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) produkt leczniczy Seebri Breezhaler może być stosowany w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii produkt leczniczy Seebri Breezhaler należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy przewidywane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Do działań przypisywanych właściwościom antagonisty receptora muskarynowego glikopironiowego bromku należy zwiększenie w stopniu łagodnym do umiarkowanego częstości akcji serca u psów, zmętnienia soczewki u szczurów oraz odwracalne zmiany związane ze zmniejszonym wydzielaniem gruczołowym u szczurów i psów. U szczurów obserwowano łagodne podrażnienia i zmiany adaptacyjne w układzie oddechowym. Wszystkie obserwowane objawy występowały po narażeniu znacznie przekraczającym narażenie przewidywane u ludzi.

Po podaniu wziewnym glikopironium nie miało działania teratogennego u szczurów lub królików. Nie obserwowano wpływu na płodność oraz rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów. Glikopironiowy bromek i jego metabolity nie przenikały w istotnym stopniu przez barierę łożyska u ciężarnych samic myszy, królików i psów. Glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka karmiących szczurów osiągając w mleku stężenia maksymalnie 10-krotnie większe niż stężenia we krwi matki.

Badania genotoksyczności nie ujawniły mutagennego lub klastogennego działania glikopironiowego bromku. Badania rakotwórczości prowadzone na transgenicznym szczepie myszy otrzymującym lek doustnie oraz na szczurach otrzymujących wziewnie nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie leku przy wielkości pola pod krzywą (AUC) około 53-krotnie większym u myszy i 75-krotnie większym u szczurów niż maksymalna zalecana dawka wynosząca 44 mikrogramy raz na dobę stosowana u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Hypromeloza
Karagen
Potasu chlorek
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Tusz drukarski

Szelak (E904)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek, czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Należy wyrzucić każdy inhalator po zużyciu wszystkich kapsułek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Kapsułki należy zawsze przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.
Kapsułki należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Seebri Breezhaler jest inhalatorem do podawania jednej dawki leku. Korpus inhalatora i nasadka zostały wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu, przyciski zostały wykonane z metylometakrylanu akrylonitrylo-butadieno-styrenu. Igły oraz sprężynki wykonano ze stali nierdzewnej. Każdy blister zawiera 6 lub 10 kapsułek twardych.

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze z PA/Aluminium/PVC – Aluminium

Opakowania zawierające 6x1, 10x1, 12x1 lub 30x1 kapsułek twardych oraz jeden inhalator.

Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30x1) kapsułek twardych oraz 3 inhalatory.

Opakowania zbiorcze zawierające 96 (4 opakowania po 24x1) kapsułek twardych oraz 4 inhalatory.

Opakowanie zbiorcze zawierające 150 (15 opakowań po 10x1) kapsułek twardych oraz 15 inhalatorów.

Opakowania zbiorcze zawierające 150 (25 opakowań po 6x1) kapsułek twardych oraz 25 inhalatorów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy stosować inhalator dostarczany wraz z każdym nowym opakowaniem. Należy wyrzucić każdy inhalator po zużyciu wszystkich kapsułek.

Instrukcja obsługi

Należy zapoznać się z treścią **Instrukcji użycia** przed zastosowaniem produktu Seebri Breezhaler.



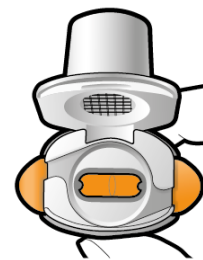
Włożyć kapsułkę



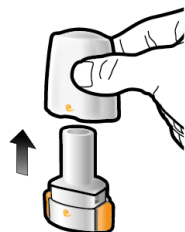
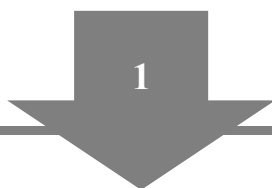
Przekłuć kapsułkę i zwolnić przycisk



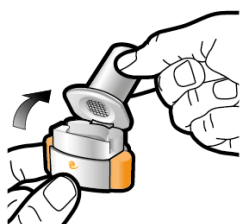
Zainhalować lek głęboko



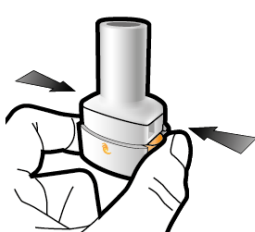
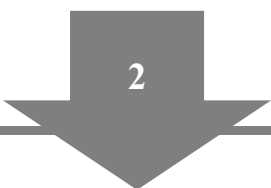
Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta



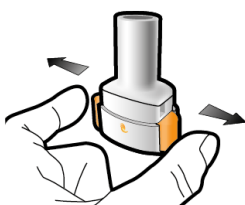
Krok 1a:
Zdjąć nasadkę



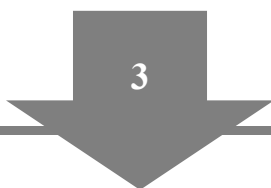
Krok 1b:
Otworzyć inhalator



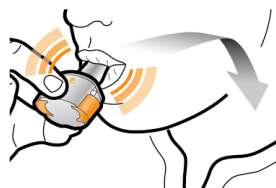
Krok 2a:
Przekłuć raz kapsułkę
Trzymać inhalator pionowo.
Przekłuć kapsułkę mocno naciskając jednocześnie boczne przyciski.
Powinno być słychać odgłos przekłuwania kapsułki.
Kapsułkę przekłuć tylko raz.



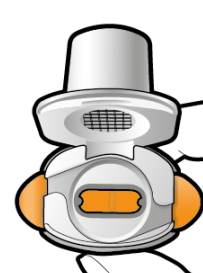
Krok 2b:
Zwolnić boczne przyciski.



Krok 3a:
Wykonać pełny wydech.
Nie dmuchać do inhalatora.



Krok 3b:
Zainhalować lek głęboko
Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku.
Umieścić ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami.
Nie naciskać bocznych przycisków.



Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta
Otworzyć inhalator, aby sprawdzić, czy jakikolwiek proszek pozostał w kapsułce.

Jeśli proszek pozostał w kapsułce:

- Zamknąć inhalator.
- Powtórzyć czynności od 3a do 3c.



Pozostały proszek



Pusta kapsułka



Krok 1c:

Wyjąć kapsułkę

Oddzielić jeden blister z listka.

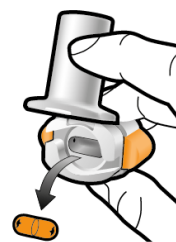
Otworzyć blister i wyjąć kapsułkę.

Nie wyciskać kapsułki przez folię.

Nie połykać kapsułki.

Wykonać szybki wdech tak głęboki, jak to możliwe.

Podczas inhalacji powinien być słyszalny świst. Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.



Usunąć pustą kapsułkę

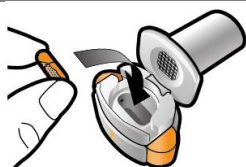
Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci. Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę



Krok 3c:

Wstrzymać oddech

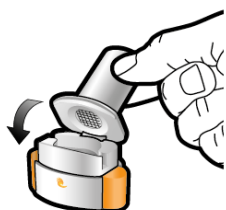
Wstrzymać oddech do 5 sekund.



Krok 1d:

Włożyć kapsułkę

Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku



Krok 1e:

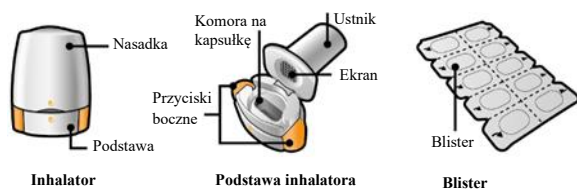
Zamknąć inhalator

Ważne informacje

- Kapsułki Seebri Breezhaler należy zawsze przechowywać w blisterze i należy je wyjmować tylko bezpośrednio przed użyciem.
- Nie wyciskać kapsułki przez folię, aby wyjąć ją z blistera.
- Nie połykać kapsułki.
- Nie stosować kapsułek Seebri Breezhaler z innym inhalatorem.
- Nie stosować inhalatora Seebri Breezhaler do przyjmowania innych leków w postaci kapsułek.
- Nigdy nie umieszczać kapsułki w ustach ani w ustniku inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków więcej niż raz.
- Nie dmuchać w ustnik inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków podczas inhalacji przez ustnik.
- Nie dotykać kapsułek mokrymi dłońmi.
- Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Opakowanie produktu Seebri Breezhaler zawiera:

- Jeden inhalator Seebri Breezhaler
- Jeden lub więcej blisterów, każdy zawierający 6 lub 10 kapsułek Seebri Breezhaler do stosowania w inhalatorze



Często zadawane pytania

Dlaczego inhalator nie wydaje dźwięku podczas inhalacji?

Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy delikatnie poluzować kapsułek stukając w podstawę inhalatora. Następnie, należy ponownie zainhalować lek powtarzając czynności od 3a do 3c.

Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek?

Oznacza to, że pacjent nie otrzymał wystarczającej ilości leku. Należy zamknąć inhalator i powtórzyć czynności od 3a do 3c.

Co oznacza kaszel po inhalacji?

Kaszel może się zdarzyć. Jeśli kapsułka jest pusta, pacjent otrzymał wystarczającą ilość leku.

Co oznacza, jeśli pacjent poczuje małe cząstki kapsułki na języku?

Może to się zdarzyć. Nie jest to szkodliwe. Prawdopodobieństwo rozpadu kapsułki na małe części zwiększa się, jeśli kapsułka zostanie przekłuta więcej niż raz.

Czyszczenie inhalatora

Przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną część ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłaczek ściereczką, w celu usunięcia wszelkich pozostałości proszku. Należy utrzymywać inhalator suchy. Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Usuwanie inhalatora po użyciu

Każdy inhalator należy wyrzucić po użyciu wszystkich kapsułek. Należy zapytać farmaceutę, jak postępować z lekami i inhalatorami, których już się nie używa.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/788/001-008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 września 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.