**SEEBRI®**
brometo de glicopirrônio

**APRESENTAÇÕES**
Cápsulas duras
Seebri® 50 mcg – embalagens contendo 10 cápsulas + 1 inalador ou 30 cápsulas + 1 inalador.

**INALATÓRIA POR VIA ORAL**
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**
Cada cápsula de Seebri® contém 63 mcg de brometo de glicopirrônio (equivalente a 50 mcg de glicopirrônio).
Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**
Seebri® é indicado para tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**
O programa de desenvolvimento clínico fase III de Seebri® consistiu em dois estudos chave (um estudo de 6 meses placebo controlado e um estudo de 12 meses com comparador ativo e placebo controlado) envolvendo 1.888 pacientes com diagnóstico clínico de DPOC, com 40 anos de idade ou mais, com histórico de fumar ao menos 10 maços-ano, que tiveram $VEF_1$ pós-broncodilatação entre < 80% e ≥ 30% do valor normal previsto e a razão $VEF_1$/CVF pós-broncodilatação menor que 70%. [1,2].

**Função Pulmonar**
Nestes estudos, Seebri®, administrado na dose de 50 mcg uma vez ao dia, mostrou melhora clinicamente significativa na função pulmonar (medida pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo, $VEF_1$) acima de 24 horas. No desfecho primário na semana 12 (24 horas no nadir de $VEF_1$), Seebri® demonstrou benefícios na broncodilatação de 0,108 L e 0,097 L quando comparado com o placebo ($p < 0,001$) para os estudos de 6 e 12 meses, respectivamente. No último estudo, a melhora *versus* o placebo para o tiotrópio 18 mcg (estudo aberto) uma vez ao dia foi de 0,083 L ($p < 0,001$).
Em ambos os estudos, Seebri® demonstrou rápido início do efeito broncodilatador. No estudo de 6 meses, o aumento de $VEF_1$ foi de 0,093 L comparado com o placebo a 5 minutos, aumentando para 0,144 L a 15 minutos após a primeira dose [2]. No estudo de 12 meses, o aumento de $VEF_1$ foi de 0,087 L a 5 minutos e 0,143 L a 15 minutos após a primeira dose, comparado com o placebo ($p < 0,001$) [1]. Em um estudo de 12 meses, Seebri® também demonstrou melhora estatisticamente significante no $VEF_1$ quando comparado com o tiotrópio nas primeiras quatro horas após a dose no dia 1 em 0,056 L ($p < 0,001$) e na semana 26 em 0,050 L ($p = 0,005$), e valores numericamente maiores para $VEF_1$ nas primeiras 4 horas após a inalação da dose quando comparado com tiotrópio na semana 12 (0,030 L) e na semana 52 (0,015 L) [1].
No estudo pivotal, houve um rápido início de ação nos 5 minutos após a inalação de Seebri®, com aumento relativo ao valor basal da $VEF_1$ entre 0,091 L [3] e 0,094 L [4].
As melhoras no $VEF_1$ nadir médio observadas no desfecho primário (12 semanas) foram mantidas ao longo do tratamento em ambos os estudos de 6 e 12 meses. O $VEF_1$ nadir foi aumentado para 0,113 L na semana 26 no estudo de 6 meses e para 0,108 L na semana 52 no estudo de 12 meses, comparado com o placebo. Estes dados indicam que o efeito broncodilatador de 24 horas de Seebri® foi mantido da primeira dose até o período de um ano.
No estudo de 6 meses a espirometria seriada foi realizada no Dia 1 (Figura 1), Semana 12 (Figura 2) e Semana 26. No estudo de 12 meses a espirometria serial foi realizada no Dia 1 (Figura 3), Semana 12 (Figura 4) e Semana 52.
Os dados da espirometria seriada foram usados para calcular $VEF_1$ padronizadas (por tempo) na área sob a curva (ASC). No estudo de 6 meses para $VEF_1$ na ASC 0-24h, Seebri® apresentou um benefício de 0,133 L e 0,199 L comparado com o placebo na Semana 12 e Semana 26, respectivamente ($p < 0,001$). No estudo de 12 meses na Semana 12, Seebri® apresentou um benefício de 0,106 L para $VEF_1$ na ASC 0-24h ($p < 0,001$) comparado com o placebo; para tiotrópio, a diferença do tratamento foi de 0,079 L comparado com o placebo ($p = 0,014$). Na semana 52 do estudo de 12 meses, Seebri® apresentou um benefício de 0,106 L para $VEF_1$ na ASC 0-24h comparado com o placebo ($p < 0,001$); para tiotrópio, a diferença do tratamento comparado com o placebo foi de 0,040 L ($p = 0,279$).
A magnitude do efeito broncodilatador com Seebri® foi dependente do nível de reversão da limitação do fluxo aéreo basal (testado através da administração de um broncodilatador antagonista muscarínico de curta duração): pacientes com os menores níveis de reversibilidade na linha de base (< 5%) geralmente apresentaram uma resposta broncodilatadora menor do que pacientes com níveis maiores de reversão basal (≥ 5%). Na semana 12 (desfecho primário), Seebri® aumentou o

$VEF_1$ nadir em 0,072 L em pacientes com os menores níveis de reversão (< 5%) e em 0,113 L naqueles pacientes com níveis maiores de reversão basal (≥ 5%) quando comparados com o placebo (ambos p < 0,05). Achados similares foram observados em pacientes recebendo tiotrópio. Após 12 semanas de tratamento com tiotrópio, pacientes com os menores níveis de reversão basal (< 5%) tiveram um aumento no $VEF_1$ nadir em 0,059 L, comparado com o placebo, enquanto que aqueles pacientes com maiores níveis de reversão basal (≥ 5%) tiveram um aumento no $VEF_1$ nadir de 0,097 L quando comparados com o placebo [5].

**Figura 1** Estudo pivotal de seis meses: dados da espirometria seriada (média dos mínimos quadrados do VEF1 (L)) após a primeira dose

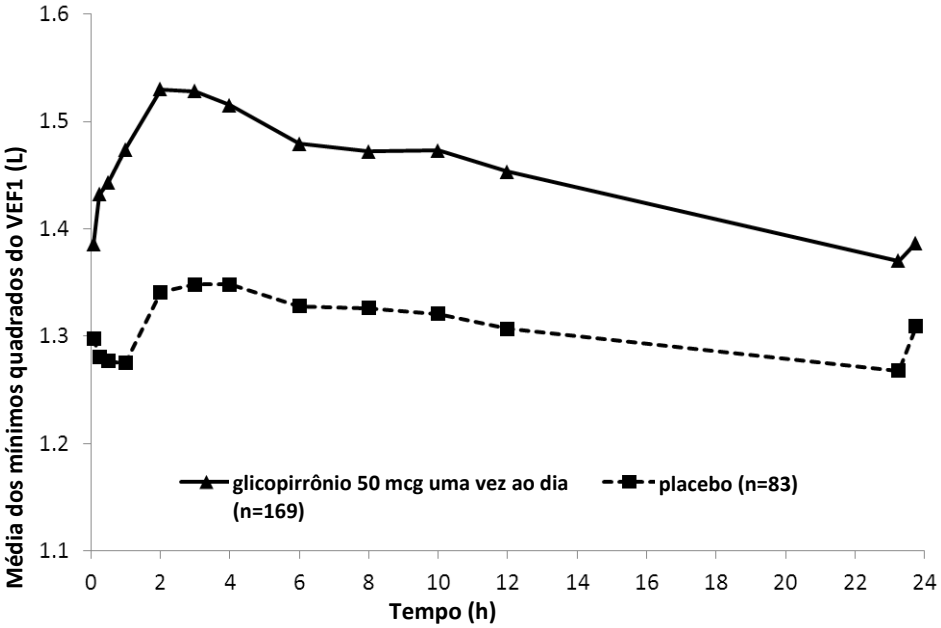



**Figura 2** Estudo pivotal de seis meses: dados da espirometria seriada (média dos mínimos quadrados do $VEF_1$ (L)) na semana 12

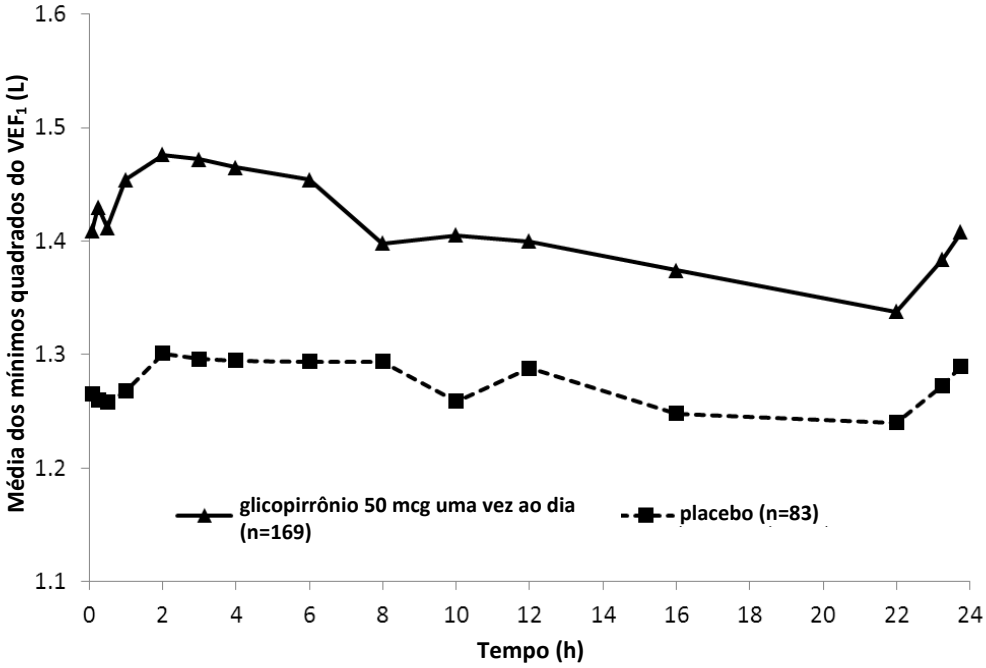


**Figura 3** Estudo pivotal de doze meses: dados da espirometria seriada (média dos mínimos quadrados do $VEF_1$ (L)) após a primeira dose

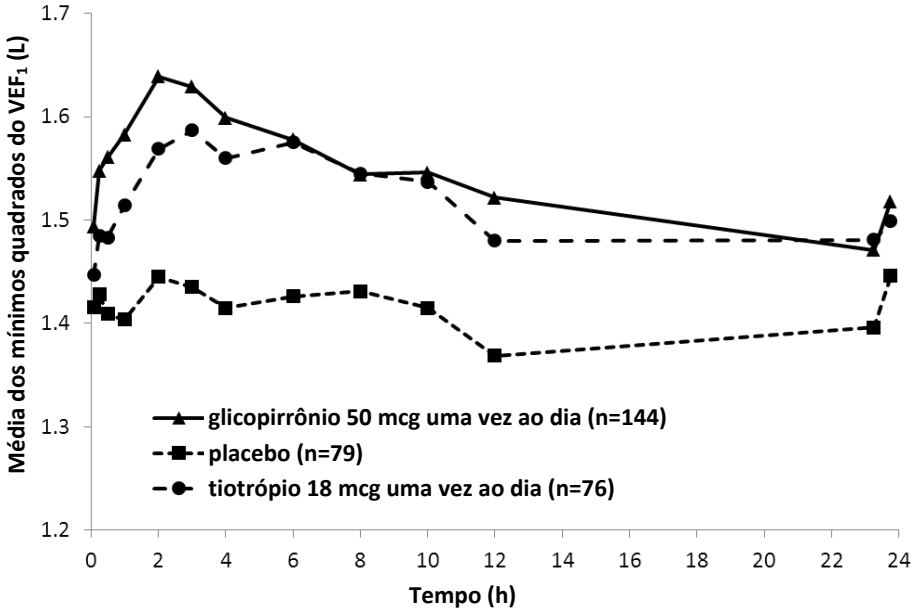
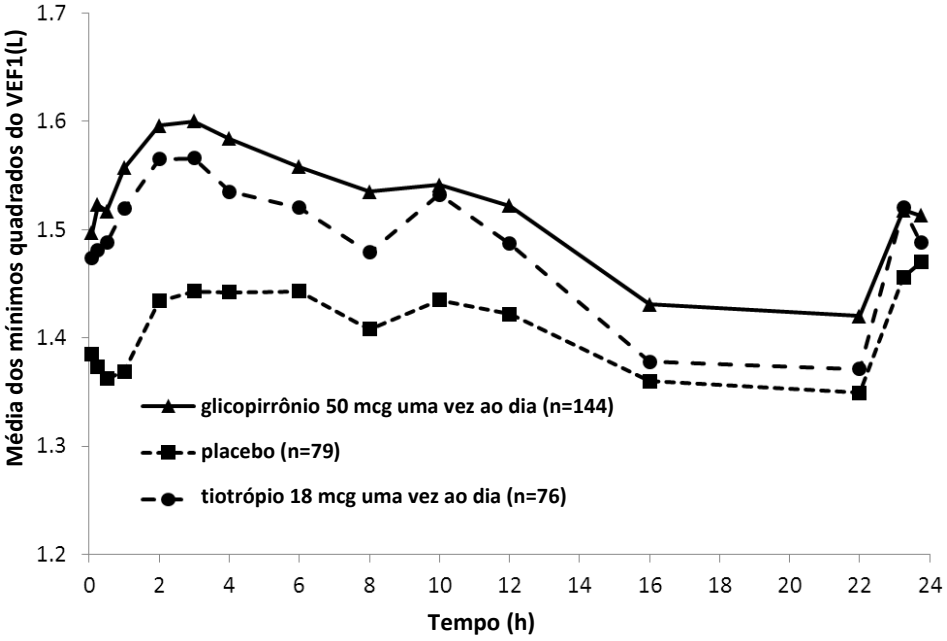



**Figura 4** Estudo pivotal de doze meses: dados da espirometria seriada (menor média quadrática do VEF1(L)) na semana 12




Adicionalmente às melhoras demonstradas no $VEF_1$, Seebri® melhorou consistentemente a capacidade vital forçada (CVF) e a capacidade inspiratória (CI) em dois estudos pivotais. Na semana 12, Seebri® mostrou aumentar a média da CVF nadir para 0,194 L e 0,183 L comparado com o placebo ($p < 0,001$) nos estudos de 6 e 12 meses, respectivamente. Seebri® melhorou a CI nadir na semana 12 para 0,097 L e 0,129 L ($p \leq 0,001$) comparado com o placebo nos estudos de 6 e 12 meses, respectivamente.

**Benefício sintomático**

Seebri® 50 mcg administrado uma vez ao dia reduziu significativamente a falta de ar, conforme avaliado pelo Índice Transicional de Dispneia (ITD). Em uma análise conjunta dos estudos pivotais de 6 e 12 meses, a porcentagem de pacientes que responderam com uma diferença clínica significativa de ≥ 1 ponto de melhora na pontuação do ITD focal na semana 26 foi de 58,4% para Seebri® comparado com 46,4% para pacientes recebendo placebo e 53,4% para pacientes recebendo tiotrópio. As diferenças nas taxas de resposta foram estaticamente significantes para a comparação de Seebri® com o placebo (< 0,001) e do tiotrópio com o placebo (p = 0,009) [6].

Seebri® 50mcg uma vez ao dia também teve um efeito significativo no status de saúde medido através do Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Uma análise conjunta dos estudos pivotais de 6 e 12 meses encontrou a porcentagem de pacientes que responderam com significância clínica na melhora da pontuação total do SGRQ (≤ -4) na semana 26 foi de 57,8% para Seebri® comparado com 47,6% para os pacientes recebendo placebo e 61,0% para os pacientes recebendo tiotrópio. As diferenças nas taxas de resposta foram estaticamente significantes para a comparação de Seebri® com o placebo (< 0,001) e do tiotrópio com o placebo (p = 0,004) [6].

Em uma análise conjunta dos estudos de 6 e 12 meses, Seebri® 50 mcg uma vez ao dia prolongou significativamente o tempo da primeira exacerbação moderada ou grave da DPOC e reduziu as taxas de exacerbações moderadas ou graves da DPOC (exacerbações moderadas foram aquelas que necessitaram de tratamento sistêmico com corticosteroides e/ou antibióticos, exacerbações graves foram aquelas que resultaram em hospitalização). A proporção de pacientes com exacerbações moderada ou grave da DPOC na análise conjunta da semana 26 foi de 19,8% para Seebri® *versus* 27,2% para o placebo e a taxa de risco estimada para o tempo das exacerbações moderada ou grave que foi de 0,64 [IC de 95%: 0,520 a 0,799; p < 0,001], sugerindo uma redução do risco de 36% *versus* o placebo, semelhantemente, a taxa de risco estimada para o tempo da primeira exacerbação grave levando à hospitalização foi de 0,39 [IC de 95%: 0,205 a 0,728; p = 0,003]. Após a análise conjunta da semana 26 as taxas de exacerbação foram estatística e significantemente menores para os pacientes tratados com Seebri® comparado àqueles tratados com placebo, sendo a proporção da taxa de 0,66 [IC de 95%: 0,525 a 0,841; p < 0,001] [6].

Seebri® 50 mcg uma vez ao dia reduziu significativamente o uso da medicação de resgate a 0,46 jatos por dia (p = 0,005) durante 26 semanas e a 0,37 jatos por dia (p = 0,039) durante 52 semanas, comparado com o placebo para os estudos de 6 e 12 meses, respectivamente [1,2].

Os efeitos de reduzir a hiperinsuflação dinâmica e as melhoras associadas na tolerância aos exercícios com Seebri® foram investigados em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 108 pacientes com DPOC de moderada a grave. Seebri® atingiu seu efeito completo de melhora da capacidade inspiratória durante o exercício (0,23 L) e teve efeitos estatisticamente significantes na resistência ao exercício de 43 segundos (um aumento de 10%) após a primeira dose. Após as primeiras três semanas de tratamento com Seebri® o tempo de resistência ao exercício melhorou 89 segundos (um aumento de 21%) e a capacidade inspiratória durante o exercício foi aumentada em 0,20 L. Seebri® demonstrou reduzir a dispneia e desconforto nas pernas durante o exercício, medido através da escala Borg. Seebri® também reduziu a dispneia em repouso, medido através do Índice da Dispneia Transicional [7].

**Referências Bibliográficas**


1. [CNVA237A2303] A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Study Report NVA237 A2303. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 08-Aug-2011.
2. [CNVA237A2304] A 26-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Study Report NVA237 A2304. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.03-Aug-2011.
3. [CNVA237A2304] A 26-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Study Report NVA237 A2304. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.03-Aug-2011.
4. [CNVA237A2303] A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Study Report NVA237 A2303. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 8-Aug-2011.
5. [SCE Appendix 5, Table HA-eff-35] Glycopyrronium bromide (NVA237) – Additional analyses for response to CHMP Day 120 Questions). Novartis. Feb-2012.
6. [Summary of Clinical Efficacy] NVA237 (Glycopyrronium bromide) – 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 15-Aug-2011.
7. [CNVA237A2310] A multi-center, randomized, double-blind, placebo- controlled, two-period cross-over study to assess the effect of 50mcg inhaled NVA237 on exercise endurance in patients with moderate to severe COPD. Clinical Study Report NVA237 A2310. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 22-Jun-2011.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** anticolinérgicos, **código ATC:** R03BB06.

**Mecanismo de ação**

Seebri® é um antagonista dos receptores muscarínicos (anticolinérgicos) de longa duração inalado uma vez ao dia, para tratamento de manutenção da DPOC. Os nervos parassimpáticos são as principais vias broncoconstritoras neurais nas vias aéreas e o tônus colinérgico é o componente reversível chave da obstrução do fluxo aéreo na DPOC.

Seebri® funciona através do bloqueio da ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias aéreas, dilatando assim as vias aéreas.

Dos cinco subtipos conhecidos de receptores muscarínicos (M1-5), apenas os subtipos M1-3 tem uma função fisiológica conhecida no pulmão humano. O brometo de glicopirrônio é um antagonista do receptor muscarínico de alta afinidade destes 3 subtipos de receptor. Foi demonstrada uma seletividade 4 a 5 vezes maior aos receptores humanos M3 e M1 em comparação com o receptor humano M2 em estudos de competição de ligação. Teve um rápido início de ação conforme evidenciado pela associação/dissociação dos parâmetros cinéticos do receptor observado e pelo início de ação após a inalação nos estudos clínicos.

A ação de longa duração pode ser atribuída em parte à concentração do medicamento sustentada nos pulmões que se reflete na meia-vida de eliminação terminal do glicopirrônio após a inalação através do inalador de Seebri® em comparação com a meia-vida após administração intravenosa (vide "3. Características Farmacológicas", subitem "Eliminação"). Os dados de farmacocinética pulmonar em ratos após a inalação de brometo de glicopirrônio mostram evidências adicionais sobre isto.

**Farmacodinâmica**

**Efeitos primários de farmacodinâmica**

Seebri® apresentou melhoras significantes na função pulmonar (medidas através do volume expiratório forçado no primeiro segundo, $VEF_1$) acima de 24 horas em estudos farmacodinâmicos e estudos clínicos de eficácia.

Nos estudos pivotais, houve um rápido início de ação dentro de 5 minutos após a inalação de Seebri®, com um aumento na $VEF_1$ em relação ao basal entre 0,091 L e 0,094 L. Durante as primeiras 4 horas após a administração, a broncodilatação foi significativamente maior com Seebri® do que com o antagonista muscarínico de longa duração, tiotrópio, a diferença de tratamento foi entre 0,030 L e 0,068 L. O efeito broncodilatador de Seebri® foi sustentado por 24 horas. Não houve evidências de taquifilaxia do efeito broncodilatador após doses repetidas em até 52 semanas.

**Efeitos secundários de farmacodinâmica**

O efeito no ritmo cardíaco e no intervalo QTc de brometo de glicopirrônio 150 microgramas (equivalentes a 120 mcg de glicopirrônio) administrado intravenosamente foi investigado em voluntários jovens e sadios. O pico de exposição (Cmáx) cerca de 50 vezes maior do que após a inalação de Seebri® 50 microgramas no estado de equilíbrio foi atingido e não resultou em taquicardia ou prolongamento do QT(c).

Sinais insignificantes de bradicardia foram observados (diferença média acima de 24 horas – 2 bpm quando comparado com placebo), que é conhecido como um efeito de baixas exposições a compostos anticolinérgicos em voluntários jovens e sadios. Em um estudo do QT completo em 73 voluntários sadios, uma única dose inalada de Seebri® 352 microgramas (8 vezes a dose terapêutica) não prolongou o intervalo QTc e reduziu levemente o ritmo cardíaco (efeito máximo 5,9 bpm; efeito médio durante 24 horas de 2,8 bpm) quando comparado com o placebo. Não foi observada nenhuma alteração no ritmo cardíaco ou no intervalo QT(c) com Seebri® 200 microgramas em pacientes com DPOC.

**Farmacocinética**

**Absorção**

Após a inalação oral utilizando o inalador de Seebri®, o glicopirrônio foi rapidamente absorvido e alcançou o pico nos níveis plasmáticos 5 minutos após a inalação da dose.

A biodisponibilidade absoluta do glicopirrônio inalado através do inalador de Seebri® foi estimada em torno de 40%. Cerca de 90% da exposição sistêmica após a inalação é devida à absorção do pulmão e 10% devida à absorção gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta do glicopirrônio administrado oralmente foi estimada em torno de 5%.

Após repetidas doses inaladas uma vez ao dia em pacientes com DPOC, o estado de equilíbrio da farmacocinética de glicopirrônio foi alcançado dentro de uma semana de tratamento. O pico médio do estado de equilíbrio e as concentrações plasmáticas de glicopirrônio (nadir), em um regime de dose de 50 microgramas uma vez ao dia, foram de 166 pg/mL e 8 pg/mL, respectivamente. Com doses de uma vez ao dia de 100 e 200 microgramas, o estado de equilíbrio na exposição ao glicopirrônio (ASC acima do intervalo de dose) foi de cerca de 1,4 a 1,7 vezes maior que após a primeira dose. Dados de excreção urinária, no estado de equilíbrio comparados com a primeira dose, sugerem que a acumulação sistêmica é independente da dose no intervalo de dose de 25 a 200 microgramas.

**Distribuição**
Após a dose intravenosa, o volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) de glicopirrônio foi de 83 L e o volume de distribuição na fase terminal (Vz) foi de 376 L. O volume aparente de distribuição na fase terminal após a inalação (Vz/F) foi de 7,310 L, que reflete uma eliminação muito mais lenta após a inalação. A ligação de glicopirrônio *in vitro* às proteínas plasmáticas humanas foi de 38% a 41% nas concentrações de 1 a 10 ng/mL. Estas concentrações foram ao menos 6 vezes maiores que o pico médio atingido no plasma no estado de equilíbrio para um regime de dose de 50 microgramas uma vez ao dia.

**Biotransformação/Metabolismo**
Estudos de metabolismo *in vitro* mostraram vias metabólicas consistentes para o brometo de glicopirrônio entre animais e humanos. Nenhum metabólito humano-específico foi encontrado. Hidroxilação resultando em uma variedade de metabólitos mono- e bi-hidroxilados e hidrólise direta, resultando na formação de derivados do ácido carboxílico (M9) foram observadas.
Investigações *in vitro* mostraram que diversas isoenzimas CYP contribuem para biotransformação oxidativa do glicopirrônio. A hidrólise para M9 é provavelmente catalisada por membros da família da colinesterase.
Após a inalação, a exposição sistêmica ao M9 foi, em média, na mesma ordem de magnitude do que a exposição ao fármaco inalterado. Uma vez que os estudos *in vitro* não mostraram metabolismo pulmonar e o M9 teve menor importância na circulação (cerca de 4% do Cmáx e ASC do fármaco inalterado) após a administração intravenosa, se assume que o M9 é formado a partir de frações de doses ingeridas de brometo de glicopirrônio inalado, pela hidrólise pré-sistêmica e/ou via metabolismo de primeira passagem. Após a inalação e também após administração intravenosa, apenas quantidades mínimas de M9 foram encontradas na urina (por ex.: ≤ 0,5% da dose). Glicuronídeos e/ou sulfatos conjugados do glicopirrônio foram encontrados na urina de humanos após repetidas doses inaladas, respondendo por cerca de 3% da dose.
Estudos inibitórios *in vitro* demonstraram que o brometo de glicopirrônio não teve capacidade relevante para inibir a CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, os transportadores de efluxo MDR1, MRP2 ou MXR, e transportadores de captação OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2. Estudos de indução de enzimas *in vitro* não indicaram indução clinicamente relevante pelo brometo de glicopirrônio para nenhuma das isoenzimas do citocromo P450 testadas tampouco para UGT1A1 ou para os transportadores MDR1 e MRP2.

**Eliminação**
Após administração intravenosa de brometo de glicopirrônio marcado com isótopo de hidrogênio ($H^3$) em humanos, a média de excreção urinária de radioatividade em 48 horas atingiu 85% da dose. Adicionais 5% da dose foram encontrados na bile. Portanto, o balanço da massa estava quase completo.
A eliminação renal do fármaco inalterado somou cerca de 60 a 70% da depuração (*clearance*) total do glicopirrônio sistemicamente disponível enquanto que processos de depuração não renal somaram cerca de 30 a 40%. A depuração biliar contribuiu com a depuração não renal, no entanto, acredita-se que a maior parte da depuração não renal é devida ao metabolismo.
Após a inalação de doses únicas e repetidas de 50 a 200 microgramas de glicopirrônio por voluntários sadios e por pacientes com DPOC, a depuração renal média de glicopirrônio foi entre 17,4 e 24,4 L/h. A secreção tubular ativa contribui para a eliminação renal de glicopirrônio. Até 20% da dose foi encontrada na urina como fármaco inalterado.
As concentrações plasmáticas de glicopirrônio diminuíram de forma multifásica. A média da meia-vida de eliminação terminal foi muito mais longa após a inalação (33 a 57 horas) do que após administração intravenosa (6,2 horas) e oral (2,8 horas). O padrão de eliminação sugere uma absorção pulmonar sustentada e/ou transferência do glicopirrônio para a circulação sistêmica em 24 horas e além de 24 horas após a inalação.

**Linearidade/Não linearidade**
Em pacientes com DPOC tanto a exposição sistêmica, quanto a excreção urinária total de glicopirrônio na farmacocinética no estado de equilíbrio aumentou quase que proporcionalmente à dose entre as doses de 50 a 200 microgramas.

**Populações especiais**
Uma análise de população dos dados de farmacocinética em pacientes com DPOC identificou peso corporal e idade como fatores que contribuem para a variabilidade entre pacientes na exposição sistêmica. Seebri® 50 microgramas uma vez ao dia pode ser utilizado com segurança para grupos de todas as idades e peso corporal.
Gênero, história de tabagismo e $VEF_1$ basal não tiveram efeitos aparentes na exposição sistêmica.

**Pacientes com comprometimento hepático**
Estudos clínicos em pacientes com danos hepáticos não foram conduzidos. O glicopirrônio é depurado predominantemente da circulação sistêmica através da excreção renal (vide "3. Características Farmacológicas", subitem "Eliminação"). Não se acredita que um comprometimento do metabolismo hepático de glicopirrônio irá resultar em um

aumento da exposição sistêmica clinicamente relevante. Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática.

**Pacientes com comprometimento renal**
Comprometimento renal tem impacto na exposição sistêmica do brometo de glicopirrônio. Um aumento moderado na exposição sistêmica total ($ASC_{final}$) de até 1,4 vezes foi observado em voluntários com comprometimento renal leve a moderado e até 2,2 vezes em voluntários com comprometimento renal grave e estágio final da doença renal. Utilizando uma análise de população farmacocinética, concluiu-se que em pacientes com DPOC que apresentam comprometimento renal leve e moderado (taxa de filtração glomerular eGFR ≥ 30 mL/min/1,73m$^2$) Seebri® pode ser utilizado na dose recomendada.

**Raça/Etnia**
Não houve grandes diferenças na exposição sistêmica total (ASC) entre voluntários Japoneses e Caucasianos após a inalação de brometo de glicopirrônio. Dados insuficientes de farmacocinética estão disponíveis para outras etnias ou raças.

**Dados de segurança pré-clínicos**
Dados de segurança pré-clínicos não revelaram nenhum dano especial para humanos baseado nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, e toxicidade na reprodução e desenvolvimento.
Os efeitos vistos durante os estudos de toxicidade na inalação de doses repetidas foram atribuídos à exacerbações da ação farmacológica esperada do brometo de glicopirrônio ou irritação local leve. Estes incluíram aumentos leves ou moderados no ritmo cardíaco em cães e um número de alterações reversíveis em ratos e cães associadas com redução das secreções das glândulas salivares, lacrimais e harderianas e da faringe.
Opacidades do cristalino observada durante os estudos crônicos em ratos têm sido descritas para outros antagonistas muscarínicos e são consideradas como alterações espécie-específicas com relevância limitada para uso terapêutico em pacientes. Descobertas no trato respiratório de ratos incluíram alterações degenerativas/regenerativas e inflamação na cavidade nasal e laringe que são consistentes com irritação local leve. Alterações epiteliais mínimas na junção broncoalveolar do pulmão também foram observadas em ratos e foram consideradas como respostas adaptativas leves. Todos os achados foram observados em exposições consideradas suficientemente acima da exposição humana máxima e, portanto, indicaram relevância limitada durante o uso clínico.
Estudos de genotoxicidade não revelaram nenhum potencial mutagênico ou clastogênico para o brometo de glicopirrônio. Estudos de carcinogenicidade em camundongos transgênicos utilizando administração oral e em ratos utilizando administração inalatória não revelaram evidência de carcinogenicidade em exposições sistêmicas (ASC) de aproximadamente 53 vezes maior em camundongos e 75 vezes maior em ratos que a dose máxima recomendada para humanos de 50 microgramas uma vez ao dia.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES
Seebri® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes das preparações (vide "Composição" e "5. Advertências e Precauções").

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
**Não deve ser utilizado para uso agudo**
Seebri® é um tratamento de manutenção de longo prazo, administrado uma vez ao dia e não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo, por exemplo como uma terapia de resgate.

**Hipersensibilidade**
Foram reportadas reações imediatas de hipersensibilidade após a administração de Seebri®. Caso ocorram sinais sugerindo que reações alérgicas estão ocorrendo, em particular, angioedema (incluindo dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupção cutânea (*rash*), Seebri® deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa instituída.

**Broncoespasmo Paradoxal**
Assim como outras terapias inalatórias, a administração de Seebri® pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode causar risco de vida. Se o broncoespasmo ocorrer, Seebri® deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa instituída.

**Efeitos Anticolinérgicos**
Assim como outros medicamentos anticolinérgicos, Seebri® deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária.

Pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado e devem ser informados a parar de utilizar Seebri® e contatar seus médicos imediatamente se alguns dos sinais ou sintomas aparecerem.

**Pacientes com danos renais graves**
Para pacientes com danos renais graves (taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 30 mL/min/1,73 $m^2$), incluindo aqueles no estágio final da doença renal que requeiram diálise, Seebri® deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar os riscos potenciais (vide "3. Características Farmacológicas").

**Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**
**Gravidez**
**Resumo de Risco**
Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. Não existem dados sobre o uso de glicopirrônio em mulheres grávidas. Glicopirrônio não apresentou teratogenicidade em ratos ou coelhos após a administração inalatória (vide "Dados em animas"). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Como não existem experiências adequadas em mulheres grávidas, Seebri® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para a paciente justificar os riscos potenciais para o feto.

**Considerações clínicas**
**Gestação e parto**
**Informações relacionadas ao glicopirrônio**
Em mulheres grávidas submetidas a cesariana, 86 minutos após uma única injeção intramuscular de 0,006 mg/kg de brometo de glicopirrônio, a concentração de glicopirrônio na veia umbilical (0,28 (desvio padrão 0,25) ng/mL) e na arterial umbilical (0,18 (padrão Desvio 0,11) ng / mL) o plasma estava baixo (clinicamente insignificante) Em parturientes humanas submetidas à cesariana, 86 minutos após uma única injeção intramuscular de 0,006 mg/kg de brometo de glicopirrônio, as concentrações plasmáticas umbilicais estavam baixas.

**Dados**
**Dados de animais**
O glicopirrônio não foi teratogênico em ratos ou coelhos após inalação. Os estudos de reprodução em ratos e outros dados em animais não indicaram uma preocupação em relação ao desenvolvimento pré e pós-natal. O brometo de glicopirrônio e seus metabólitos não atravessaram significativamente a barreira placentária de camundongos, coelhos e cães prenhes. Os dados publicados para o brometo de glicopirrônio em animais não indicam quaisquer problemas de toxicidade reprodutiva.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação**
**Resumo de Risco**
Não se sabe se o brometo de glicopirrônio passa para o leite materno humano. Não existem dados sobre os efeitos do glicopirrônio na criança amamentada ou na produção de leite. No entanto, o brometo de glicopirrônio (incluindo seus metabólitos) é excretado no leite de ratas lactantes e alcançou concentrações até 10 vezes maiores no leite do que no sangue da barragem após a administração intravenosa. O uso de Seebri® por mulheres que estão amamentando deve apenas ser considerado se o benefício esperado para a mulher for maior que os riscos potenciais para o bebê.
**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Mulheres e homens com potencial reprodutivo**
Não há recomendações especiais.

**Infertilidade**
Estudos de reprodução e outros dados em animais não indicaram uma preocupação com a fertilidade tanto em machos quanto em fêmeas (vide "3. Características Farmacológicas", subitem "Dados de segurança pré-clínicos").

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A coadministração de Seebri® com medicamentos contendo anticolinérgicos inalados não foi estudada, e portanto, assim como para outros anticolinérgicos, não é recomendada.
A administração concomitante de Seebri® e indacaterol inalado oralmente, um agonista $beta_2$-adrenérgico, ambos no estado de equilíbrio, não afetou a farmacocinética de nenhum dos medicamentos.

Embora nenhum estudo formal de interação medicamentosa tenha sido realizado, Seebri® foi usado concomitantemente com outros medicamentos comumente usados no tratamento da DPOC, sem evidência clínica de interações medicamentosas. Estes incluem broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteróides orais e inalatórios.
Em um estudo clínico com voluntários sadios, a cimetidina, um inibidor do transporte de cátions orgânicos, que contribui com a excreção renal do glicopirrônio, aumentou a exposição total (ASC) de glicopirrônio para 22% e diminuiu a depuração renal para 23%. Baseado na magnitude destas alterações, nenhuma interação clinicamente relevante com medicamentos é esperada quando Seebri® for coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de cátions orgânicos.
Estudos *in vitro* mostraram que não é provável que Seebri® iniba ou induza o metabolismo de outros medicamentos, tampouco processos envolvendo transportadores de medicamentos. O metabolismo no qual diversas enzimas estão envolvidas tem um papel secundário na eliminação do glicopirrônio (vide "3. Características Farmacológicas", subitem "Biotransformação/Metabolismo" e subitem "Eliminação"). A inibição ou indução do metabolismo do glicopirrônio é improvável de resultar em uma alteração relevante na exposição sistêmica ao medicamento.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**
Seebri® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: 18 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**
**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aspecto**: as cápsulas são cor de laranja claro, com pó branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**
**Regime de dosagem**
**População alvo geral**
A dose recomendada de Seebri® é a inalação uma vez ao dia do conteúdo de uma cápsula de 50 microgramas utilizando o inalador de Seebri®.

**Dose em populações especiais**
**Comprometimento renal**
Seebri® pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com comprometimento renal de leve a moderado. Em pacientes com comprometimento renal grave ou no estágio final da doença renal, que requeiram diálise, Seebri® deve ser utilizado apenas se os benefícios esperados superarem os possíveis riscos (vide itens "5. Advertências e Precauções" e "3. Características Farmacológicas").

**Comprometimento hepático**
Nenhum estudo específico foi conduzido em pacientes com comprometimento hepático. Seebri® é predominantemente depurado pela excreção renal e, portanto, nenhum aumento maior na exposição é esperado em pacientes com comprometimento hepático.

**Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)**
Seebri® não deve ser utilizado em pacientes com menos de 18 anos de idade.

**Pacientes geriátricos (75 anos de idade ou mais)**
Seebri® pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes idosos com 75 anos ou mais.

**Modo de administração**
As cápsulas de Seebri® devem ser administradas apenas via inalação oral e utilizando somente o inalador de Seebri®. As cápsulas de Seebri® não devem ser engolidas (vide "10. Superdose").
Recomenda-se que Seebri® seja administrado uma vez ao dia, no mesmo horário todos os dias. Se uma dose for esquecida, a próxima dose deve ser administrada o mais rápido possível. Os pacientes devem ser instruídos a não tomar mais de uma dose por dia.
As cápsulas de Seebri® devem ser mantidas sempre no blíster para proteção da umidade e apenas removidas **imediatamente antes do uso.**

Quando prescrever Seebri® os pacientes devem ser instruídos sobre o uso correto do inalador. Pacientes que não verificarem melhora na respiração, devem ser questionados se estão engolindo o medicamento, ao invés de inalando-o.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Resumo do perfil de segurança**

A segurança e a tolerabilidade de Seebri® foi explorada na dose recomendada de 50 microgramas uma vez ao dia em 1.353 pacientes com DPOC. Destes, 842 pacientes foram tratados por no mínimo 26 semanas, e 351 pacientes por no mínimo 52 semanas.

O perfil de segurança é caracterizado por sintomas relacionados aos efeitos anticolinérgicos. Reações adversas ao medicamento relacionadas à tolerabilidade local, incluindo irritação da garganta, nasofaringite, rinite e sinusite.

**Resumo das Reações Adversas ao Medicamento dos Estudos Clínicos**

As reações adversas a medicamentos reportadas durante os primeiros 6 meses em dois estudos pivotais de fase III de 6 e 12 meses de duração estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão do MedDRA (**Tabela 1**). Dentro de cada classe de sistema-órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa está baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100).

**Tabela 1 Reações adversas do banco de dados de segurança em DPOC agrupadas**

| Reações Adversas | brometo de glicopirrônio 50 mcg uma vez ao dia n = 1075 N (%) | Placebo n = 535 N (%) | Categoria de Frequência |
|---|---|---|---|
| **Distúrbios gastrointestinais** | | | |
| - Boca seca | 26 (2,4) | 6 (1,1) | comum |
| - Gastroenterite | 15 (1,4) | 5 (0,9) | comum |
| - Dispepsia | 8 (0,7) | 2 (0,4) | incomum |
| - Cáries dentais | 4 (0,4) | 0 (0) | incomum |
| **Distúrbios psiquiátricos** | | | |
| - Insônia | 11 (1,0) | 4 (0,8) | comum |
| **Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo** | | | |
| - Dor nas extremidades | 10 (0,9) | 1 (0,2) | incomum |
| - Dor torácica musculoesquelética | 8 (0,7) | 3 (0,6) | incomum |
| **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos** | | | |
| - Erupção cutânea (*rash*) | 10 (0,9) | 2 (0,4) | incomum |
| **Distúrbios gerais e condição do local de administração** | | | |
| - Fadiga | 9 (0,8) | 3 (0,6) | incomum |
| - Astenia | 8 (0,7) | 2 (0,4) | incomum |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais** | | | |
| - Congestão sinusal | 8 (0,7) | 2 (0,4) | incomum |
| - Tosse produtiva | 7 (0,7) | 1 (0,2) | incomum |
| - Irritação da garganta | 6 (0,6) | 1 (0,2) | incomum |
| - Epistaxe | 3 (0.3) | 1 (0,2) | incomum |
| **Infecções e infestações** | | | |
| - Rinite | 8 (0,7) | 2 (0,4) | incomum |
| - Cistite | 3 (0,3) | 0 (0) | incomum |
| **Distúrbios do metabolismo e nutrição** | | | |
| - Hiperglicemia | 8 (0,7) | 2 (0,4) | incomum |
| **Distúrbios renais e urinários** | | | |
| - Disúria | 7 (0,7) | 1 (0,2) | incomum |

| Reações Adversas | brometo de glicopirrônio 50 mcg uma vez ao dia n = 1075 N (%) | Placebo n = 535 N (%) | Categoria de Frequência |
|---|---|---|---|
| - Retenção urinária | 2 (0,2) | 0 (0) | incomum |
| **Distúrbios cardíacos** | | | |
| - Fibrilação atrial | 6 (0,6) | 0 (0) | incomum |
| - Palpitações | 2 (0,2) | 0 (0) | incomum |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | | | |
| - Hipoestesia | 6 (0,6) | 0 (0) | incomum |

No estudo de 12 meses as seguintes reações adversas adicionais foram mais frequentes em Seebri® do que no placebo: nasofaringite (9,0 *vs* 5,6%), vômitos (1,3 *vs* 0,7%), dor musculoesquelética (1,1 *vs* 0,7%), dor no pescoço (1,3 *vs* 0,7%), diabetes mellitus (0,8 *vs* 0%).

**Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)**
As seguintes reações adversas foram relatadas com Seebri® na experiência pós comercialização. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão do MedDRA. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2 Reações adversas de relatos espontâneos (frequência desconhecida)**

| |
|---|
| **Distúrbios do sistema imunológico**<br>Hipersensibilidade; angioedema |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**<br>Broncoespasmo paradoxal; disfonia |
| **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos**<br>Prurido |

**Descrição das reações adversas selecionadas**
A reação adversa anticolinérgico mais comum foi boca seca. Suspeita-se que a maioria dos relatos de boca seca estão relacionados com o medicamento e são de grau leve e nenhum foi grave. Erupção cutânea foi incomum e geralmente leve.

**Populações especiais**
Em pacientes acima de 75 anos de idade as frequências de infecção do trato urinário e cefaleia foram maiores com Seebri® do que com placebo, com 3,0 *versus* 1,5% e 2,3 *versus* 0%, respectivamente.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**
Altas doses de glicopirrônio podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos para os quais o tratamento sintomático pode ser indicado.
Em pacientes com DPOC, a administração repetida por inalação oral de Seebri® no total de doses de 100 e 200 microgramas uma vez ao dia por 28 dias foram bem toleradas.
Intoxicação aguda pela ingestão oral inadvertida das cápsulas de Seebri® é improvável devido à baixa biodisponibilidade oral (cerca de 5%).
Os picos dos níveis plasmáticos e a exposição sistêmica total após a administração intravenosa de 150 microgramas de brometo de glicopirrônio (equivalente a 120 microgramas de glicopirrônio) em voluntários sadios foram respectivamente em torno de 50 vezes e 6 vezes maior que o pico e que a exposição sistêmica total alcançados no estado de equilíbrio com a dose recomendada (50 microgramas uma vez ao dia) de Seebri® e foram bem toleradas.
Uma dose excessiva de brometo de glicopirrônio pode potencialmente levar a sinais e sintomas anticolinérgicos, como náusea, vômitos, tontura, vertigem e visão embaçada.
Estes pacientes devem evitar fazer esforço até que recebam cuidados médicos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

Registro 1.0068.1117

**Produzido por:** Siegfried Barbera S.L., Barberà del Vallès, Espanha.

**Importado e Registrado por:**
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ 56.994.502/0001-30 - Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/02/2025.**

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 11.02.20
NA
VPS9