

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glycopyrronium Medical Valley 44 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 63 mikrogram glycopyrroniumbromid, vilket motsvarar 50 mikrogram glycopyrronium.

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

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel,

Kapslar med ett orangefärgat genomskinligt lock och en färglös genomskinlig underdel, innehållande ett vitt eller vitaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en kapsel en gång dagligen med Glycopyrronium Medical Valley inhalator.

Glycopyrronium Medical Valley 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.

Äldre population

Äldre patienter (75 år och äldre) kan använda rekommenderad dos av Glycopyrronium Medical Valley (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning kan använda rekommenderad dos av Glycopyrronium Medical Valley. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal, dialyskrävande njursvikt ska endast använda Glycopyrronium Medical Valley om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken, eftersom systemisk exponering för glycopyrronium kan öka i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Glycopyrronium 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 Glycopyrronium Medical Valley för en pediatrisk population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringssätt

Endast för inhalation.

Kapslarna får endast administreras med Glycopyrronium Medical Valley-inhalatorn (se avsnitt 6.6).

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 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ej för akut användning

Glycopyrronium Medical Valley 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 glycopyrronium. 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 glycopyrronium. 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

Glycopyrronium Medical Valley ska användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom och urinretention.

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på trångvinkelglaukom samt instrueras att sluta använda Glycopyrronium Medical Valley 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 ml/min/1,73 m²), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda Glycopyrronium Medical Valley om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska följas noga med avseende på potentiella biverkningar.

Patienter med anamnes på kardiovaskulär sjukdom

Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, vänsterkammarsvikt, tidigare hjärtinfarkt, arytmi (förutom kroniskt stabilt förmaksflimmer), anamnes på långt QT-syndrom eller de vars QTc-intervall (Fridericia-metoden) var förlängt (>450 ms för män eller >470 ms för kvinnor) exkluderades från kliniska prövningar, varför erfarenheten från dessa patientgrupper är begränsad. Glycopyrronium Medical Valley 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av glycopyrronium 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 glycopyrronium 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 glycopyrronium, ökade den totala exponeringen (AUC) för glycopyrronium med 22 % och minskade njurclearance med 23 % i en klinisk studie på friska frivilliga försökspersoner. Baserat på omfattningen av dessa förändringar förväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion vid samtidig administrering av glycopyrronium och cimetidin eller andra hämmare av organisk katjontransport.

Samtidig administrering av glycopyrronium och oral inhalation av indakaterol, en beta₂-adrenerg agonist, påverkade inte farmakokinetiken för något av läkemedlen vid *steady state* för bägge aktiva substanser.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av glycopyrronium hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Glycopyrronium ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om glycopyrroniumbromid utsöndras i bröstmjölks. Glycopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades emellertid i mjölk hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Användning av glycopyrronium hos ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan överväger den eventuella risken för spädbarnet (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Reproduktionsstudier och andra data från djur tyder inte på någon påverkan på fertiliteten hos vare sig män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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
Riniti	Mindre vanliga
Cystit	Mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Angioödem ²⁾	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Hyperglykemi	Mindre vanliga
Psykiatriska tillstånd	
Sömnlöshet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk ³⁾	Vanliga
Nedsatt känsel	Mindre vanliga
Hjärtat	
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Palpitationer	Mindre vanliga

Andingsvägar, bröstorg och mediastinum	
Täppta bihålor	Mindre vanliga
Produktiv hosta	Mindre vanliga
Halsirritation	Mindre vanliga
Näsblod	Mindre vanliga
Dysfoni ²⁾	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	
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus ²⁾	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskuloskeletal smärta ¹⁾²⁾	Vanliga
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 glycopyrronium än placebo.

2) Rapporter har inkommit efter försäljningsgodkännande i samband med användning av glycopyrronium. 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 prövningar.

3) Endast hos äldre >75 år sågs detta oftare för glycopyrronium än placebo.

Beskrivning av vissa biverkningar

I den sammanslagna 6-månadersdatabasen var förekomsten av biverkningar för glycopyrronium respektive placebo följande: muntorrhet 2,2 % 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:

4.9 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 glycopyrronium 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 försökspersoner 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 glycopyrronium och tolererades väl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, antikolinergika, ATC-kod: R03BB06

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 bronksammandragande 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 Glycopyrronium inhalator, något som skiljer sig från halveringstiden efter intravenös administrering (se avsnitt 5.2).

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

Glycopyrronium 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 dosen. 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 glycopyrronium (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 glycopyrronium 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 glycopyrronium 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 glycopyrronium 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 glycopyrronium, 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 glycopyrronium 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).

Glycopyrronium 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 glycopyrronium, 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 innebär 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 glycopyrronium och 24,2 % för placebo (hazard ratio: 0,69, $p = 0,023$) och i 12-månadersstudien 32,8 % för glycopyrronium 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 glycopyrronium, 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 glycopyrronium-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 glycopyrronium en gång dagligen användningen av vid behovsmedicin (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 glycopyrronium, 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 glycopyrronium, men ansträngningstiden hade emellertid ökat med 89 sekunder jämfört med placebo (en ökning med 21 %). Glycopyrronium minskade dyspné och besvär i benen under ansträngning, enligt Borg-skalan. Glycopyrronium minskade också dyspné i vila, enligt Transitional Dyspnoea Index.

Sekundära farmakodynamiska effekter

Efter dosering av upp till 176 mikrogram glycopyrronium observerades ingen förändring i genomsnittlig hjärtfrekvens eller QTc-intervall hos patienter med KOL. I en noggrann QT-studie på 73 friska frivilliga försökspersoner med inhalation av en engångsdos på 352 mikrogram glycopyrronium (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 glycopyrroniumbromid (motsvarande 120 mikrogram glycopyrronium) 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 glycopyrronium 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 glycopyrronium, för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral inhalation med användning av glycopyrronium-inhalatorn absorberades glycopyrronium snabbt och maximala plasmanivåer uppnåddes 5 minuter efter dosering.

Den absoluta biotillgängligheten av glycopyrronium, via inhalation med glycopyrronium 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 glycopyrronium inom en vecka från behandlingsstart. Genomsnittliga högsta och lägsta plasmakoncentrationer av glycopyrronium, vid *steady state* med en daglig dos på 44 mikrogram, var 166 pikogram/ml respektive 8 pikogram/ml. Vid *steady state* var exponeringen för glycopyrronium (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 glycopyrronium 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 glycopyrroniums bindning till humana plasmaproteiner 38-41 % vid koncentrationer på 1-10 nanogram/ml.

Metabolism

Metabolismstudier *in vitro* visade att de metabola vägarna för glycopyrroniumbromid 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 nedsvälta dosfraktionen av inhaled glycopyrroniumbromid. Glukuronid- och/eller sulfatkonjugat av glycopyrronium återfanns i urinen hos människa efter upprepade inhalationer och stod för cirka 3 % av dosen.

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

Inhibitionsstudier *in vitro* visade att glycopyrroniumbromid 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 glycopyrroniumbromid på cytokrom P450-isozymerna, 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 dosen 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. Elimineringssmönstret 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.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

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. Glycopyrronium 44 mikrogram en gång dagligen kan användas riskfritt till alla ålders- och kroppsviktsgupper.

Kön, rökstatus och utgångsvärdet av FEV₁ 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. Glycopyrronium elimineras huvudsakligen från den systemiska cirkulationen genom renal utsöndring. Minskad levermetabolism av glycopyrronium 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, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) kan använda rekommenderad dos av glycopyrronium. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning (skattad glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m²), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda glycopyrronium om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskal
Hypromellos
Kaliumklorid
Karragenan
Para-orange
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 18 månader

Inhalatorn i varje förpackning eller återanvänd inhalator ska kasseras efter att ha använts 90 gånger, räknat från första användningen av inhalatorn.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glycopyrronium Medical Valley är en inhalator för engångsdoser. Själva inhalatorn och dess lock är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren, tryckknapparna är tillverkade av metylmetaakrylat akrylnitrilbutadienstyren. Nålar och fjädrar är tillverkade av rostfritt stål.

PA/Alu/PVC – perforerat endosblister med avdragbar aluminiumfolie.

Förpackning innehållande 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 hårda kapslar i perforerat endosblister med avdragbar folie, tillsammans med en inhalator.

Förpackning innehållande 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 hårda kapslar i perforerat endosblister med avdragbar folie.

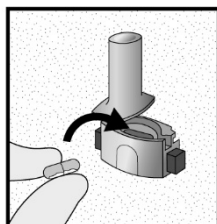
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

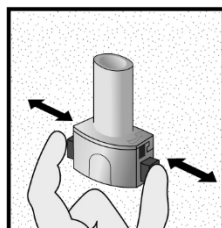
Inhalatorn som medföljer varje nytt recept ska användas. Inhalatorn i varje förpackning eller återanvänd inhalator ska kasseras efter att ha använts 90 gånger, räknat från första användningen av inhalatorn. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering

Läs igenom hela **bruksanvisningen** innan Glycopyrronium Medical Valley används.



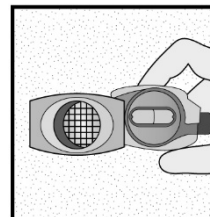
Lägg i kapseln



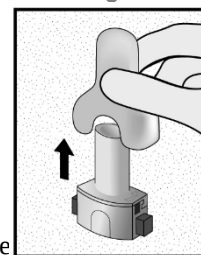
Stick hål och släpp



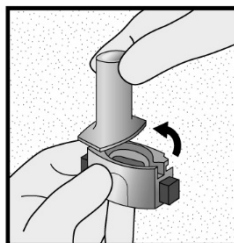
Inhalera djupt



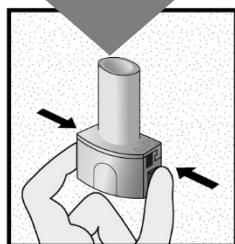
Kontrollera att kapseln är tom



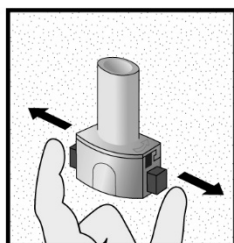
Steg 1a:
Ta av locket



Steg 1b:
Öppna inhalatorn



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



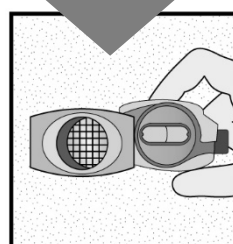
Steg 2b:
Släpp sidoknapparna



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



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.



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

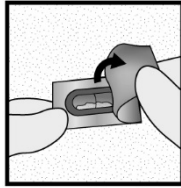
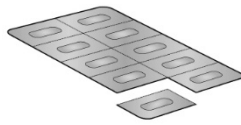
Om pulver finns kvar i kapseln:

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

Kvarvarande pulver



Tom



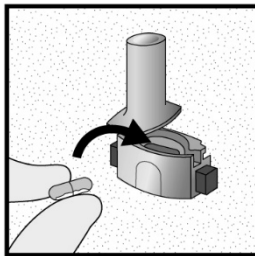
Steg 1c:

Ta ut en kapsel från blistret. Skilj ett blister från blisterkartan.

Dra av skyddsfolien och ta ut kapseln.

Tryck inte kapseln genom folien.

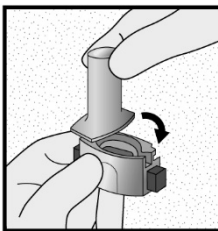
Svälj inte kapseln.



Steg 1d:

Lägg i kapseln

Lägg inte kapseln direkt i munstycket.



Steg 1e:

Stäng inhalatorn

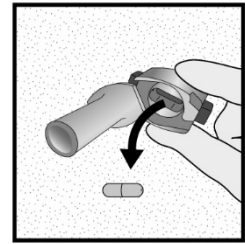
Andas in snabbt och så djupt du kan.
Under inhalationen kommer du att höra ett surrande ljud.
Eventuellt känns smaken av läkemedlet när du inhalerar.



Steg 3c:

Håll andan

Håll andan i upp till 5 sekunder.

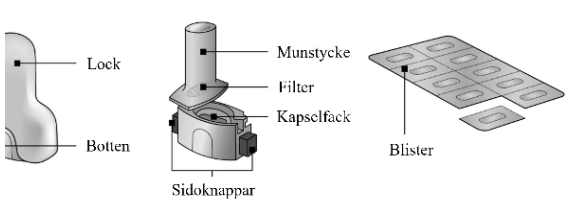


Ta ut den tomma kapseln

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

Viktig information

- Glycopyrronium Medical Valley 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 Glycopyrronium Medical Valley kapslar med någon annan inhalator.
- Använd inte Glycopyrronium Medical Valley 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 Glycopyrronium Medical Valley inhalatorförpackning innehåller: • en Glycopyrronium Medical Valley inhalator • en eller flera blisterkartor med Glycopyrronium Medical Valley kapslar som ska användas med inhalatorn.  Inhalator Inhalators bottendel Blisterkarta	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, eller återanvänd inhalator ska kasseras när den har använts 90 gånger, räknat från första användningen. Fråga apotekspersonal hur man kasserar läkemedel och inhalatorer som inte längre används.
--	---	--

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-03-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-18

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se