

3. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Glycopyrronium "Medical Valley", inhalationspulver, hård kapsel**

**0. D.SP.NR.**

33538

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Glycopyrronium "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 63 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 50 mikrogram glycopyrronium.

Hver leveret dosis (den dosis, der afgives fra mundstykket af inhalatoren) indeholder 55 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 44 mikrogram glycopyrronium.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 23,6 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver, hård kapsel

Kapsler med en orange, gennemsigtig hætte og en farveløs, gennemsigtig krop indeholdende et hvidt, eller næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Glycopyrronium "Medical Valley" er indiceret som bronkodilaterende vedligeholdelses­behandling til symptomlindring hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i en kapsel én gang dagligt ved hjælp af Glycopyrronium "Medical Valley"-inhalatoren.

Det anbefales at tage Glycopyrronium "Medical Valley" på samme tidspunkt hver dag. Hvis en dosis glemmes, skal næste dosis tages hurtigst muligt. Patienterne skal informeres om, at de ikke må tage mere end en dosis om dagen.

*Ældre population*

Glycopyrronium "Medical Valley" kan bruges ved den anbefalede dosis til ældre patienter (75 år og derover) (se pkt. 4.8).

*Nedsat nyrefunktion*

Glycopyrronium "Medical Valley" kan bruges ved den anbefalede dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller slutstadiet af nyresygdom, som kræver dialyse, må Glycopyrronium "Medical Valley" udelukkende bruges, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko, eftersom den systemiske eksponering for glycopyrronium kan være øget hos denne population. (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Glycopyrronium udskilles hovedsageligt via nyrerne, og der forventes derfor ikke en større stigning i eksponeringen hos patienter med nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Glycopyrronium "Medical Valley" hos den pædiatriske population (under 18 år) ved indikationen KOL.

Administration

Kun til inhalation.

Kapslerne må kun administreres ved hjælp af Glycopyrronium "Medical Valley"-inhalatoren (se pkt. 6.6).

Kapslerne må først tages ud af blisteren umiddelbart inden anvendelse.

Kapslerne må ikke synkes.

Patienter skal informeres om korrekt administration af lægemidlet. Patienter, der ikke oplever en forbedring i vejrtrækningen, skal spørges, om de synker lægemidlet i stedet for at inhalere det.

For instruktioner om brug af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ikke til akut anvendelse

Glycopyrronium "Medical Valley" er til langtidsvedligeholdelsesbehandling én gang dagligt, og er ikke indiceret til initialbehandling af akutte tilfælde af bronkospasmer, dvs.som anfaldsbehandling.

Overfølsomhed

Der er rapporteret øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration af Glycopyrronium "Medical Valley". Hvis der opstår symptomer, som antyder allergiske reaktioner, især angioødem (omfattende vejrtræknings‑ eller synkebesvær, hævet tunge, læber og ansigt), urticaria eller hududslæt, skal behandlingen seponeres med det samme og alternativ terapi startes.

Paradokse bronkospasmer

Der er ikke observeret paradoks bronkospasme i kliniske studier med Glycopyrronium "Medical Valley". Paradoks bronkospasme er dog observeret ved anden inhalationsbehandling og kan være livstruende. Hvis det opstår, skal behandlingen straks seponeres og erstattes med alternativ behandling.

Antikolinerg virkning

Glycopyrronium "Medical Valley" skal bruges med forsigtighed til patienter med snævervinklet glaukom eller urinretention.

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på akut snævervinklet glaukom og skal informeres om øjeblikkelig seponering af Glycopyrronium "Medical Valley" og kontakte lægen, hvis patienten udvikler nogle af disse tegn eller symptomer.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion

En moderat, gennemsnitlig forøgelse i den samlede systemiske eksponering (AUClast) på op til 1,4 gange er set hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat nyrefunktion, og op til 2,2 gange hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og i slutstadiet af nyresygdom. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed på under 30 ml/min/1,73 m2), herunder patienter med slutstadiet af nyresygdom, hvor dialyse er påkrævet, må Glycopyrronium "Medical Valley" kun bruges, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se punkt 5.2). Disse patienter skal monitoreres nøje for potentielle bivirkninger.

Patienter med kendt kardiovaskulær sygdom

Patienter med ustabil iskæmisk hjertelidelse, venstre ventrikulær dysfunktion, tidligere myokardieinfarkt, arytmi (eksklusive kronisk stabil atrieflimren), kendt langt QT-syndrom eller hvis QTc (Fridericia metode) var forlænget (> 450 ms for mænd eller > 470 ms for kvinder) blev ekskluderet i de kliniske studier, og erfaringen med disse patientgrupper er derfor begrænset. Glycopyrronium "Medical Valley" bør derfor bruges med forsigtighed i disse patientgrupper.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig behandling med Glycopyrronium "Medical Valley" og andre antikolinerge lægemidler er ikke undersøgt og anbefales derfor ikke.

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier, men Glycopyrronium "Medical Valley" er blevet anvendt sammen med andre KOL-lægemidler, herunder sympatomimetiske bronkodilatorer, methylxanthiner samt orale og inhalerede steroider, uden kliniske tegn på lægemiddelinteraktioner.

I et klinisk studie med raske forsøgspersoner forårsagede cimetidin, en hæmmer af organisk kation-transport, som menes at bidrage til renal udskillelse af glycopyrronium, en stigning i den samlede eksponering (AUC) for glycopyrronium på 22 % og en reduktion i renal clearance på 23 %. På baggrund af disse ændringers omfang forventes der ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion, når glycopyrronium administreres sammen med cimetidin eller andre hæmmere af organisk kation-transport.

Samtidig administration af glycopyrronium og oralt inhaleret indacaterol, som er en adrenerg beta2‑agonist, havde ingen indvirkning på farmakokinetikken for de to lægemidler under *steady state*-forhold for begge aktive stoffer.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Glycopyrronium "Medical Valley" til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Glycopyrronium må kun anvendes under graviditet, hvis den forventede fordel for patienten opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om glycopyrroniumbromid udskilles i human mælk. Glycopyrroniumbromid (herunder metabolitter) udskilles imidlertid i mælk fra diende rotter (se pkt. 5.3). Anvendelsen af glycopyrronium hos ammende kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for kvinden er større end den potentielle risiko for spædbarnet (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Reproduktionsstudier og andre data fra dyr indikerer ikke problemer i forbindelse med fertilitet hos hverken mænd eller kvinder (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Glycopyrronium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige antikolinerge bivirkning var tørhed i munden (2,4 %). Størstedelen af rapporteringerne om mundtørhed formodedes at være relateret til lægemidlet og var lette. Der var ingen svære tilfælde.

Sikkerhedsprofilen er yderligere karakteriseret af andre symptomer relateret til antikolinerge virkninger, herunder tegn på urinvejsretention, som var ikke almindelige. Gastrointestinale virkninger, herunder gastroenteritis og dyspepsi blev ligeledes observeret. Bivirkninger, relateret til lokal tolerabilitet, omfattede halsirritation, nasopharyngitis, rhinitis og sinusitis.

Tabuleret resumé af bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i løbet af de første seks måneder i to pivotale fase III-studier med en varighed på 6 og 12 måneder er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasserne (tabel 1). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Derudover er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkninger** | **Hyppighed** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**  Nasofaryngitis1) | Almindelig |
| Rhinitis | Ikke almindelig |
| Cystitis | Ikke almindelig |
| **Immunsystemet**  Overfølsomhed | Ikke almindelig |
| Angioødem2) | Ikke almindelig |
| **Metabolisme og ernæring**  Hyperglykæmi | Ikke almindelig |
| **Psykiske forstyrrelser**  Søvnløshed | Almindelig |
| **Nervesystemet**  Hovedpine3) | Almindelig |
| Hypæstesi | Ikke almindelig |
| **Hjerte**  Atrieflimren | Ikke almindelig |
| Palpitationer | Ikke almindelig |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  Tilstopning af bihuler | Ikke almindelig |
| Produktiv hoste | Ikke almindelig |
| Halsirritation | Ikke almindelig |
| Epistaxis | Ikke almindelig |
| Dysfoni2) | Ikke almindelig |
| Paradoks bronkospasme2) | Ikke kendt |
| **Mave-tarm-kanalen**  Mundtørhed | Almindelig |
| Gastroenteritis  Kvalme2) | Almindelig  Ikke almindelig |
| Opkastning1) 2) | Ikke almindelig |
| Dyspepsi | Ikke almindelig |
| Karies | Ikke almindelig |
| **Hud og subkutane væv**  Udslæt | Ikke almindelig |
| Pruritus2) | Ikke almindelig |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  Muskuskeletale smerter1) 2) | Almindelig |
| Smerter i ekstremiteter | Ikke almindelig |
| Muskuskeletale brystsmerter | Ikke almindelig |
| **Nyrer og urinveje**  Urinvejsinfektioner3) | Almindelig |
| Dysuri | Ikke almindelig |
| Urinretention | Ikke almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  Træthed | Ikke almindelig |
| Asteni | Ikke almindelig |

1. *Kun mere hyppigt for glycopyrronium end for placebo i 12 måneders databasen.*
2. *Rapporteret efter markedsføring i forbindelse med brug af Glycopyrronium "Medical Valley" og indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse. Det er derfor ikke altid muligt på pålidelig vis at estimere frekvensen eller fastslå en årsagssammenhæng til eksponering for lægemidlet. Derfor er frekvensberegningen baseret på erfaring fra kliniske studier.*
3. *Kun set mere hyppigt for glycopyrronium end for placebo hos ældre > 75 år.*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I den samlede database for 6 måneder var hyppigheden for mundtørhed 2,2 % *vs.* 1,1 %, for søvnløshed 1,0 % *vs.* 0,8 % og for gastroenteritis 1,4 % *vs.* 0,9 %,for henholdsvis Glycopyrronium "Medical Valley" og placebo.

Mundtørhed blev hovedsageligt rapporteret i løbet af de første 4 ugers behandling med en median varighed på fire uger for størstedelen af patienterne. I 40 % af tilfældene fortsatte symptomerne dog i den fulde 6 måneders periode. Der rapporteredes ingen nye tilfælde af mundtørhed i månederne 7‑12.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK‑2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Store doser af glycopyrronium kan medføre antikolinerge tegn og symptomer, hvor symptomatisk behandling kan være indiceret.

Akut forgiftning ved utilsigtet oral indtagelse af Glycopyrronium "Medical Valley"-kapsler er ikke sandsynlig pga. den lave orale biotilgængelighed (omkring 5 %).

Maksimale plasmaniveauer og samlet systemisk eksponering efter intravenøs administration af 150 mikrogram glycopyrroniumbromid (svarende til 120 mikrogram glycopyrronium) hos raske forsøgspersoner var henholdsvis omkring 50 og 6 gange højere end det maksimale plasmaniveau og den samlede eksponering ved *steady state*, som blev opnået med den anbefalede dosis (44 mikrogram én gang dagligt) af Glycopyrronium "Medical Valley", og var veltolereret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, antikolinergika, ATC-kode: R03BB06

Virkningsmekanisme

Glycopyrronium er en langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist (antikolinergt lægemiddel) til inhalation én gang dagligt til bronkodilaterende vedligeholdelses­behandling af KOL. Parasympatiske nerver er de primære bronkokonstriktive neurale signalveje i luftvejene, og kolinerg tonus er den vigtigste reversible komponent for luftvejsobstruktion ved KOL. Glycopyrronium virker ved at blokere den bronkokonstriktive virkning af acetylkolin på luftvejenes glatte muskelceller, hvilket udvider luftvejene.

Glycopyrroniumbromid er en muskarinreceptorantagonist med høj affinitet. Der er påvist en selektivitet på mere end fire gange over for de humane M3‑receptorer end over for de humane M2‑receptorer ved hjælp af forsøg med radioligand-binding. Det har en hurtig indsættende virkning, hvilket er påvist ved observerede kinetiske parametre for receptorassociation/-dissociation og ved indsættende virkning efter inhalation i kliniske studier.

Den lange virkningsvarighed kan delvist tillægges vedvarende koncentrationer af det aktive stof i lungerne, som afspejles af den forlængede terminale eliminationshalveringstid for glycopyrronium efter inhalation via Glycopyrronium "Medical Valley"-inhalatoren i modsætning til halveringstiden efter intravenøs administration (se pkt. 5.2).

Farmakodynamisk virkning

Udviklingsprogrammet for den kliniske fase III omfattede to fase III-studier: et placebokontrolleret studie på 6 måneder og et placebo- og aktivkontrolleret studie (open-label tiotropium på 18 mikrogram én gang dagligt) på 12 måneder, hvor begge studier var med patienter med klinisk diagnosticeret moderat til svær KOL.

*Virkning på lungefunktion*

Glycopyrronium "Medical Valley" 44 mikrogram én gang dagligt medførte konsekvent, statistisk signifikant forbedring af lungefunktionen (forceret udåndingsvolumen i et sekund, FEV1, forceret vitalkapacitet, FVC, og inspiratorisk kapacitet, IC) i en række kliniske studier. I kliniske fase III-studier sås bronkodilaterende virkninger inden for 5 minutter efter første dosis, og disse blev opretholdt i løbet af doseringsintervallet på 24 timer fra første dosis. Den bronkodilaterende virkning aftog ikke over tid i studierne på 6 og 12 måneder. Virkningens størrelse var afhængig af graden af reversibilitet i luftvejsbegrænsning ved *baseline* (testet ved administration af en korttidsvirkende muskarin antagonist bronkodilator): patienter med den mindste grad af reversibilitet ved *baseline* (< 5 %) viste generelt et lavere bronkodilaterende respons end patienter med en større grad af reversibilitet ved *baseline* (≥ 5 %). Ved 12 uger (primært endepunkt) øgede Glycopyrronium "Medical Valley" dal-FEV1 med 72 ml hos patienter med den laveste grad af reversibilitet (< 5 %) og med 113 ml i de patienter med en højere grad af reversibilitet ved *baseline* (≥ 5 %) sammenlignet med placebo (begge p < 0,05).

I 6‑måneders-studiet forøgede Glycopyrronium "Medical Valley" FEV1 efter første dosis med 93 ml inden for 5 minutter og 144 ml inden for 15 minutter fra doseringen sammenlignet med placebo (begge med p < 0,001). 12‑måneders-studiet var forbedringerne på 87 ml ved 5 minutter og 143 ml ved 15 minutter (begge med p < 0,001). I 12‑måneders-studiet viste Glycopyrronium "Medical Valley" statistiske signifikante forbedringer i FEV1 sammenlignet med tiotropium i de første 4 timer efter dosering på dag 1 og ved uge 26 samt numerisk højere værdier for FEV1 i de første 4 timer efter dosering end tiotropium ved uge 12 og uge 52.

Værdierne for FEV1 i slutningen af doseringsintervallet (24 timer efter dosis) var tilsvarende mellem første dosis og dem, der sås efter 1 års dosering. Ved 12 uger (primært endepunkt) øgede Glycopyrronium "Medical Valley" dal-FEV1 med 108 ml i 6‑måneders-studiet og med 97 ml i 12‑måneders-studiet sammenlignet med placebo (begge med p < 0,001). I 12‑måneders-studiet var forbedringen i forhold til placebo for tiotropium 83 ml (p < 0,001).

*Symptomatiske endepunkter*

Glycopyrronium "Medical Valley" administreret som 44 mikrogram én gang dagligt reducerer åndenød statistisk signifikant evalueret ved TDI (Transitional Dyspnoea Index). I en samlet analyse af de pivotale studier på 6 og 12 måneder reagerede en statistisk signifikant større procentdel af patienterne, der fik Glycopyrronium "Medical Valley", med en forbedring på 1 point eller mere i TDI-fokalscoren ved uge 26 sammenlignet med placebo (henholdsvis 58,4 % og 46,4 %, p < 0,001). Disse resultater var svarende til dem, der sås hos patienter på tiotropium, hvor 53,4 % reagerede med en forbedring på 1 point eller mere (p = 0,009 sammenlignet med placebo).

Glycopyrronium "Medical Valley" én gang dagligt har ligeledes vist en statistisk signifikant virkning på helbredsrelateret livskvalitet målt ved hjælp af St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ). En samlet analyse af de pivotale studier på 6 og 12 måneder viste, at en statistisk signifikant større procentdel af patienter på Glycopyrronium "Medical Valley" reagerede med en forbedring på 4 point eller mere i SGRQ sammenlignet med placebo ved uge 26 (henholdsvis 57,8 % og 47,6 %, p < 0,001). Hos patienter på tiotropium reagerede 61,0 % med en forbedring på 4 point eller mere i SGRQ (p = 0,004 sammenlignet med placebo).

*Reduktion i KOL-eksacerbationer*

Data vedrørende KOL-eksacerbationer blev indsamlet i de 6‑måneders og 12‑måneders pivotale studier. I begge studier var procentdelen af patienter, der oplevede moderate til svære eksacerbationer (defineret som krævende behandling med systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika eller indlæggelse), reduceret. I 6‑måneders-studiet var procentdelen af patienter, der oplevede moderate til svære eksacerbationer, 17,5 % for Glycopyrronium "Medical Valley" og 24,2 % for placebo (*hazard* ratio: 0,69, p = 0,023), og i 12‑måneders-studiet var det 32,8 % for Glycopyrronium "Medical Valley" og 40,2 % for placebo (*hazard* ratio: 0,66, p = 0,001). I en samlet analyse af de første 6 måneders behandling i studierne på 6 og 12 måneder forlængede Glycopyrronium "Medical Valley" statistisk signifikant varigheden til første moderate eller svære eksacerbation og reducerede hyppigheden af moderate eller svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med placebo (0,53 eksacerbationer/år mod 0,77 eksacerbationer/år, p < 0,001). Den samlede analyse viste også, at færre patienter på Glycopyrronium "Medical Valley" sammenlignet med placebo oplevede en eksacerbation, der krævede indlæggelse (1,7 % *vs.* 4,2 %, p = 0,003).

*Andre virkninger*

Glycopyrronium "Medical Valley" én gang dagligt reducerede brugen af anfaldsmedicin (salbutamol) statistisk signifikant med 0,46 sug pr. dag (p = 0,005) i løbet af 26 uger og med 0,37 sug pr. dag (p = 0,039) i løbet af 52 uger sammenlignet med placebo i henholdsvis studierne på 6 og 12 måneder.

I et 3‑ugers-studie, hvor fysisk udholdenhed blev undersøgt ved cykelergometri ved submaksimal (80 %) arbejdsbelastning (submaksimal fysisk udholdenhedstest), reducerede Glycopyrronium "Medical Valley" givet om morgenen dynamisk hyperinflation og forbedrede varigheden af den tid patienten kunne motionere fra første dosis og frem. På behandlingens første dag blev den inspiratoriske kapacitet under motion forbedret med 230 ml, og den fysiske udholdenhed blev forbedret med 43 sekunder (en forøgelse på 10 %) sammenlignet med placebo. Efter tre ugers behandling var forbedringen i inspiratorisk kapacitet med Glycopyrronium "Medical Valley" svarende til den første dag (200 ml), mens fysisk udholdenhedstid var forøget med 89 sekunder (en forøgelse på 21 %) sammenlignet med placebo. Glycopyrronium "Medical Valley" viste sig at kunne reducere dyspnø og ubehag i benene under motion målt ved Borg-skalaer. Glycopyrronium "Medical Valley" reducerede ligeledes åndenød i hvile målt ved Transitional Dyspnoea Index.

*Sekundære farmakodynamiske virkninger*

Der blev ikke observeret ændringer i middelhjertefrekvens eller QTc-interval med Glycopyrronium "Medical Valley" i doser på op til 176 mikrogram hos KOL-patienter. I et dedikeret QT-studie med 73 raske forsøgspersoner forlængede en enkelt inhaleret dosis på 352 mikrogram af glycopyrronium (8 gange den terapeutisk dosis) ikke QTc-intervallet og reducerede hjertefrekvensen lidt (maksimal virkning ‑5,9 slag pr. minut; gennemsnitlig virkning over 24 timer ‑2,8 slag pr. minut) sammenlignet med placebo. Virkningen på hjertefrekvens og QTc-interval for 150 mikrogram glycopyrroniumbromid (svarende til 120 mikrogram glycopyrronium), administreret intravenøst, blev undersøgt hos unge raske forsøgspersoner. Maksimal eksponering (Cmax) på omkring 50 gange større end efter inhalation af glycopyrronum 44 mikrogram ved *steady state* blev opnået og medførte ikke takykardi eller QTc-forlængelse. Der blev observeret en mindre reduktion i hjertefrekvens (middelforskel over 24 timer var ‑2 slag pr. minut ved sammenligning med placebo), hvilket er en kendt virkning af lave eksponeringer for antikolinerge stoffer hos unge raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Glycopyrronium "Medical Valley" i alle undergrupper af den pædiatriske population med KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral inhalation med Glycopyrronium "Medical Valley"-inhalatoren blev glycopyrronium hurtigt absorberet og nåede maksimale plasmaniveauer 5 minutter efter dosis.

Den absolutte biotilgængelighed for glycopyrronium, inhaleret med Glycopyrronium "Medical Valley", blev estimeret til ca. 45 % af leveret dosis. Omkring 90 % af den systemiske eksponering efter inhalation skyldes absorption i lungerne, 10 % skyldes gastrointestinal absorption.

Hos patienter med KOL blev den farmakokinetiske *steady state* for glycopyrronium nået inden for en uge efter behandlingsstart. Gennemsnitlige maksimal og minimum plasmakoncentrationer af glycopyrronium for et dosisregime på 44 mikrogram én gang dagligt ved *steady state* var henholdsvis 166 picogram/ml og 8 picogram/ml. *Steady state*-eksponering for glycopyrronium (AUC i løbet af dosisregimet på 24 timer) var ca. 1,4 til 1,7 gange større end efter første dosis.

Fordeling

Efter intravenøs dosering var fordelingsvolumen af glycopyrronium ved *steady state* 83 liter, og fordelingsvolumen i den terminale fase var 376 liter. Det tilsyneladende fordelingsvolumen i den terminale fase efter inhalation var næsten 20 gange større, hvilket afspejler den meget langsommere eliminering efter inhalation. *In vitro*-binding til humant plasmaprotein af glycopyrronium var 38 % til 41 % ved koncentrationer på 1 til 10 nanogram/ml.

Biotransformation

*In vitro*-metabolismestudier har vist overensstemmende metaboliske signalveje for glycopyrroniumbromid mellem dyr og mennesker. Der sås hydroxylering, som medførte en række mono- og bis-hydroxylerede metabolitter, og direkte hydrolyse, som medførte dannelsen af et carboxylsyrederivat (M9). M9 dannes *in vivo* fra den slugte dosisfraktion af inhaleret glycopyrroniumbromid. Glukuronid- og/eller sulfatkonjugater af glycopyrronium blev fundet i urin hos mennesker efter gentagen inhalation og udgør ca. 3 % af dosis.

Adskillige CYP-isoenzymer medvirker til den oxidative biotransformation af glycopyrronium. Det er usandsynligt, at en hæmning eller induktion af glycopyrroniums metabolisme resulterer i en relevant ændring i systemisk eksponering for det aktive stof.

*In vitro*-hæmningsstudier påviste, at glycopyrroniumbromid ikke har relevant kapacitet til at hæmme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, effluxtransportørerne MDR1, MRP2 eller MXR og optagelsestransportørerne OCT1 eller OCT2. *In vitro*-studier med enzyminduktion har ikke indikeret, at glycopyrroniumbromid medfører en klinisk relevant induktion af cytochrom P450-isoenzymer eller af UGT1A1 og transportørerne MDR1 og MRP2.

Elimination

Efter intravenøs administration af [3H]-mærket glycopyrroniumbromid hos mennesker udgjorde middelværdien for urinudskillelse af radioaktivitet over 48 timer 85 % af dosis. Yderligere 5 % af dosis blev fundet i galden.

Renal udskillelse af moderstoffet står for ca. 60 til 70 % af den totale clearance af systemisk tilgængeligt glycopyrronium, mens ikke-renale clearanceprocesser står for ca. 30 til 40 %. Biliær clearance bidrager til ikke-renal clearance, men størstedelen af ikke-renal clerance menes at skyldes metabolisme.

Middeltallet for renal clearance af glycopyrronium efter inhalation lå i intervallet fra 17,4 til 24,4 liter/time. Aktiv tubular sekretion bidrager til renal udskillelse af glycopyrronium. Op til 23 % af leveret dosis blev fundet i urin i form af moderstoffet.

Plasmakoncentrationer af glycopyrronium faldt på multifasisk vis. Middeltallet for terminal eliminationshalveringstid var meget længere efter inhalation (33 til 57 timer) end efter intravenøs (6,2 timer) og oral (2,8 timer) administration. Elimineringsmønstret tyder på vedvarende absorption i lungerne og/eller overførelse af glycopyrronium i den systemiske cirkulation ved og efter 24 timer efter inhalation.

Linearitet/non-linearitet

Hos KOL-patienter øges både systemisk eksponering for og samlet urinudskillelse af glycopyrronium omtrentligt dosisproportionalt i dosisområdet 44 til 176 mikrogram ved farmakokinetisk *steady state*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Særlige populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse af data fra KOL-patienter klarlagde kropsvægt og alder som de faktorer, der bidrager til variation i systemisk eksponering mellem patienter. Glycopyrronium "Medical Valley" 44 mikrogram én gang dagligt kan anvendes sikkert i alle alders- og vægtgrupper.

Køn, rygevaner og baseline FEV1 havde ingen åbenlys virkning på systemisk eksponering.

Der var ingen større forskelle i total systemisk eksponering (AUC) mellem japanske og kaukasiske forsøgspersoner efter inhalation af glycopyrroniumbromid. Der er ikke tilstrækkelige farmakokinetiske data for andre etniske grupper eller racer.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Glycopyrronium udskilles overvejende fra det systemiske kredsløb ved renal udskillelse. Nedsættelse af glycopyrroniums metabolisme i leveren menes ikke at medføre en klinisk relevant forøgelse af systemisk eksponering.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion har en indvirkning på den systemiske eksponering for glycopyrro­nium­bromid. En moderat gennemsnitlig forøgelse af total systemisk eksponering (AUClast) på op til 1,4 gange blev set hos forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat nyrefunktion og op til 2,2 gange hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet. Hos KOL-patienter med mildt og moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m2) kan Glycopyrronium "Medical Valley" anvendes ved den anbefalede dosis. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m2), inklusive dem med slutstadiet af nyresygdom, som kræver dialyse, må Glycopyrronium "Medical Valley" kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Virkninger, som kan tilskrives glycopyrroniumbromids egenskaber som muskarin­receptorantagonist, omfattede mildt til moderat forøgelse i hjertefrekvensen hos hunde, uklarhed i linse hos rotter og reversible ændringer forbundet med reduceret glandulær sekretion hos rotter og hunde. Der er set mild irritation eller adaptive ændringer i luftvejene hos rotter. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Glycopyrronium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner efter inhalationsadministration. Fertilitet, præ- og postnatal udvikling var upåvirket hos rotter. Glycopyrroniumbromid og dets metabolitter krydsede ikke i signifikant grad placentabarrieren hos drægtige mus, kaniner og hunde.

Glycopyrroniumbromid (herunder dets metabolitter) blev udskilt i mælken hos diegivende rotter og nåede op til 10 gange større koncentrationer i mælken end i blodet hos moderen.

Genotoksicitetsstudier viste ikke mutagent eller klastogent potentiale for glycopyrroniumbromid. Karcinogenicitetsstudier hos transgene mus ved oral administration og hos rotter ved inhalationsadministration viste ikke tegn på karcinogenicitet ved systemisk eksponering (AUC) på ca. 53 gange større hos mus og 75 gange større hos rotter end den anbefalede maksimale dosis på 44 mikrogram én gang dagligt for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Lactosemonohydrat (kan indeholde mælkeprotein)

Magnesiumstearat

Kapselskal

Hypromellose

Kaliumchlorid

Carrageenan

Sunset yellow FCF

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister: 18 måneder

Inhalatoren fra hver pakning eller inhalatoren, som genbruges, skal kasseres efter 90 sug, tællende fra første gang inhalatoren bruges.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Kapslerne skal altid opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt. Kapslerne må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Glycopyrronium "Medical Valley" er en inhalator til enkeltdosering. Selve inhalatoren og hætten er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren. Trykknapperne er fremstillet af methylmethacrylat-acrylonitrilbutadienstyren. Nåle og fjedre er fremstillet af rustfrit stål.

PA/Alu/PVC – Alu perforerede enkeltdosisblister med aftagelig folie.

Pakninger indeholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 hårde kapsler i perforerede enkeltdosisblister med aftagelig folie og én inhalator.

Pakninger indeholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 hårde kapsler i perforerede enkeltdosisblister med aftagelig folie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Inhalatoren, der medfølger ved hver ny ordination, skal anvendes. Inhalatoren fra hver pakning eller inhalatoren, som genbruges, skal kasseres efter 90 sug, tællende fra første gang inhalatoren bruges. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Anvisninger i håndtering og brug

Læs venligst den fulde **brugsanvisning,** inden du bruger Glycopyrronium "Medical Valley".

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
| **Læg en kapsel i** | **Perforer og slip** | **Inhalér dybt** | **Tjek at kapslen er tom** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Trin 1a:  **Fjern hætten** | Trin 2a:  **Perforér kapslen én gang**  Hold inhalatoren lodret. Perforér kapslen ved samtidigt at trykke begge sideknapper helt ind. Du vil høre et klik, når kapslen perforeres. Perforér kun kapslen én gang. | Trin 3a:  **Tag en dyb udånding**  Du må ikke puste i mundstykket. | **Tjek at kapslen er tom** Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.  Hvis der er overskydende pulver i kapslen:   * Luk inhalatoren. * Gentag trin 3a til 3c. |
| Trin 1b:  **Åbn inhalatoren** | Trin 2b:  **Slip sideknapperne helt** | Trin 3b:  **Inhalér medicinen dybt** Hold inhalatoren som vist på billedet.  Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det.  Tryk ikke på sideknapperne. | **Overskydende pulver**    **Tom** |
| Trin 1c:  **Fjern en kapsel**.  I tilfælde af blister, adskil en af blisterne fra blisterkortet. Åbn blisteren og fjern kapslen.  Tryk ikke kapslen gennem folien.  Kapslen må ikke synkes. |  | Tag en hurtig og så dyb indånding som muligt. Under inhalationen vil du høre en snurrende lyd. Du kan muligvis smage medicinen, mens du inhalerer.    Trin 3c:  **Hold vejret**  Hold vejret i op til 5 sekunder. | **Fjern den tomme kapsel**  Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald. Luk inhalatoren, og sæt hætten på igen.  **Vigtig information**   * Glycopyrronium "Medical Valley"-kapsler skal altid opbevares i blisterkortet og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse. * Tryk ikke kapslen gennem folien for at fjerne den fra blisterkortet. * Kapslerne må ikke synkes. * Brug ikke Glycopyrronium "Medical Valley"-kapslerne med nogen anden inhalator. * Brug ikke Glycopyrronium "Medical Valley"-inhalatoren til at tage anden kapsel medicin. * Læg aldrig kapslen direkte i munden eller i inhalatorens mundstykke. * Tryk ikke på sideknapperne mere end én gang. * Pust ikke ind i mundstykket. * Tryk ikke på sideknapperne, mens du inhalerer gennem mundstykket. * Håndter ikke kapslerne med fugtige hænder * Vask aldrig din inhalator med vand. |
| Din Glycopyrronium "Medical Valley"-inhalatorpakning indeholder:   * En Glycopyrronium "Medical Vallley"-inhalator * Et eller flere blisterkort, som hver indeholder Glycopyrronium "Medical Valley"-kapsler til brug i inhalatoren     **Inhalator**  **Inhalatorunderdel Blisterkort** | | **Ofte stillede spørgsmål**  **Hvorfor lavede inhalatoren ikke en lyd, da jeg inhalerede?** Kapslen kan muligvis sidde fast i kammeret. Hvis dette er tilfældet, skal du forsigtigt løsne kapslen ved at banke let på inhalatorens underdel. Inhalér medicinen igen ved at gentage trin 3a til 3c.  **Hvad skal jeg gøre, hvis der er overskydende pulver i kapslen?**  Du har ikke fået en tilstrækkelig mængde af din medicin. Luk inhalatoren og gentag trin 3a til 3c.  **Jeg hostede efter jeg inhalerede – betyder det noget?**  Dette kan forekomme. Så længe kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.  **Jeg kunne mærke små stykker af kapslen på min tunge – betyder det noget?**  Dette kan forekomme, og det er ikke farligt.  Risikoen for at kapslen går i små stykker forøges, hvis kapslen perforeres mere end én gang. | **Rengøring af inhalatoren** Tør inderside og yderside af mundstykket med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester. Hold inhalatoren tør. Vask aldrig din inhalator med vand.  **Bortskaffelse af inhalator efter brug**  Inhalatoren fra hver pakning eller inhalatoren, som genbruges, skal kasseres efter 90 sug, tællende fra første gang inhalatoren bruges. Spørg apotekspersonalet hvordan du skal bortskaffe lægemidler og inhalatorer, som du ikke længere har behov for. |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69903

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. april 2025