SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glycopyrronium Xiromed 44 microgram, inhalatiepoeder in harde capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 63 microgram glycopyrroniumbromide, gelijk aan 50 microgram glycopyrronium.

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 55 microgram glycopyrroniumbromide, gelijk aan 44 microgram glycopyrronium.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke capsule bevat 23,6 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule (inhalatiepoeder)

Capsules met een doorzichtig oranje kapje, en een doorzichtige kleurloze romp die een wit of bijna wit poeder bevatten,

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glycopyrronium is geïndiceerd als onderhoudstherapie voor bronchodilatatie om symptomen te verlichten bij volwassen patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosis is inhalatie van de inhoud van één capsule eenmaal daags met behulp van de Glycopyrronium inhalator.

Het wordt aanbevolen Glycopyrronium elke dag op hetzelfde tijdstip toe te dienen. Als een dosis wordt overgeslagen, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. De patiënten moeten worden geïnstrueerd dat ze niet meer dan één dosis per dag mogen innemen.

Oudere patiënten
Glycopyrronium kan bij oudere patiënten (75 jaar of ouder) in de aanbevolen dosering worden gebruikt (zie rubriek 4.8).

Gestoorde nierfunctie
Glycopyrronium kan in de aanbevolen dosis worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of terminale nierziekte die dialyse nodig hebben, mag glycopyrronium alleen gebruikt worden als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico, omdat de systemische blootstelling aan glycopyrronium verhoogd kan zijn in deze populatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie
Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Glycopyrronium wordt hoofdzakelijk geklaard door renale excretie en daarom is geen sterke stijging van de blootstelling te verwachten bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van glycopyrronium bij pediatrische patiënten (tot 18 jaar) voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening
Alleen voor inhalatie.

De capsules mogen alleen worden toegediend met de glycopyrronium inhalator (zie rubriek 6.6).

De capsules dienen alleen direct voor het gebruik uit de blisterverpakking te worden gehaald.

De capsules mogen niet worden ingeslikt.

De patiënten moeten instructies krijgen over hoe ze het geneesmiddel correct moeten toedienen. Patiënten die geen verbetering ervaren bij het ademhalen, moet worden gevraagd of ze het geneesmiddel misschien inslikken in plaats van het te inhaleren.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet voor acuut gebruik
Glycopyrronium is een eenmaaldaagse onderhoudstherapie voor gebruik op lange termijn en is niet geïndiceerd voor de initiële behandeling van acute episoden van bronchospasme, dus als noodmedicatie.

Overgevoeligheid
Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na toediening van glycopyrronium. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties optreden, in het bijzonder angio-oedeem (waaronder moeilijkheden met ademhalen of slikken, opzwellen van de tong, de lippen en het gezicht), urticaria of huiduitslag, dan moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Paradoxale bronchospasmen
In klinische studies met glycopyrronium werden geen paradoxale bronchospasmen waargenomen. Paradoxale bronchospasmen werden echter wel waargenomen met andere inhalatietherapieën en kunnen levensbedreigend zijn. Als dit gebeurt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Anticholinerg effect
Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van glycopyrronium bij patiënten met een nauwekamerhoekglaucoom of urineretentie.

Patiënten moeten informatie krijgen over de klachten en symptomen van acuut nauwekamerhoekglaucoom en moeten geïnformeerd worden dat ze moeten stoppen met het gebruik van glycopyrronium en onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als dergelijke klachten of symptomen zich ontwikkelen.

Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie
Een matig gemiddelde toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) tot factor 1,4 werd gezien bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie en tot factor 2,2 bij patiënten met een ernstig gestoorde

nierfunctie en terminale nierziekte. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid lager dan 30 ml/min/1,73 m^2), met inbegrip van patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist, mag glycopyrronium alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2). Die patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op potentiële bijwerkingen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte
Patiënten met instabiele ischemische hartziekte, falen van het linker ventrikel, voorgeschiedenis van myocardinfarct, aritmie (anders dan chronisch stabiel atriumfibrilleren), een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of van wie het QTc (Fridericia-methode) was verlengd (>450 ms voor mannen of >470 ms voor vrouwen) werden uitgesloten van de klinische studies, en daarom is de ervaring bij deze patiëntengroepen beperkt. Glycopyrronium moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiëntengroepen.

Hulpstoffen
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van glycopyrronium met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten, is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Hoewel er geen specifieke geneesmiddelinteractie-studies uitgevoerd zijn, werd glycopyrronium samen gebruikt met andere soortgelijke geneesmiddelen voor de behandeling van COPD zonder aanwijzingen voor klinische geneesmiddelinteracties. Deze omvatten sympathicomimetische bronchodilatantia, methylxanthines en orale en inhalatiecorticosteroïden.

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde cimetidine, een remmer van het organische-kationentransport, die zou bijdragen tot de renale excretie van glycopyrronium, de totale blootstelling (AUC) aan glycopyrronium met 22% en verlaagde het de renale klaring met 23%. Gezien de grootteorde van deze veranderingen is geen klinisch relevante medicamenteuze interactie te verwachten als glycopyrronium tegelijk wordt toegediend met cimetidine of andere remmers van het organische-kationentransport.

Gelijktijdige toediening van glycopyrronium en oraal geïnhaleerd indacaterol, een $bèta_2$-adrenerge agonist, had, als beide stoffen in steady-state-concentratie waren, geen effect op de farmacokinetiek van beide geneesmiddelen.

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van glycopyrronium bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Glycopyrronium mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de patiënte opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding
Het is niet bekend of glycopyrroniumbromide in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Glycopyrroniumbromide/metabolieten werd/werden echter wel uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Het gebruik van glycopyrronium door vrouwen die borstvoeding geven, moet alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de vrouw groter is dan enig mogelijk risico voor het kind (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid
Reproductiestudies en andere gegevens bij dieren wijzen niet op zorg over de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Glycopyrronium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest frequente anticholinerge bijwerking was droge mond (2,4%). De meeste meldingen van droge mond werden verondersteld gerelateerd te zijn aan het geneesmiddel en waren licht en zonder ernstige gevallen.

Het veiligheidsprofiel wordt verder gekenmerkt door andere symptomen die gerelateerd zijn aan de anticholinerge effecten, waaronder verschijnselen van urineretentie, die soms zijn opgetreden. Gastrointestinale effecten waaronder gastro-enteritis en dyspepsie werden ook waargenomen. Bijwerkingen die te maken hadden met de lokale tolerantie, waren irritatie van de keel, nasofaryngitis, rinitis en sinusitis.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen die werden gerapporteerd tijdens de eerste zes maanden in twee gepoolde fase III hoofdstudies van 6 en 12 maanden, worden weergegeven volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen (Tabel 1). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst. Bovendien is de overeenstemmende frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10; soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bijwerkingen	**Frequentiecategorie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Nasofaryngitis[1)]	Vaak
Rinitis	Soms
Cystitis	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Soms
Angio-oedeem[2)]	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hyperglykemie	Soms
Psychische stoornissen	
Slapeloosheid	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn[3)]	Vaak
Hypesthesie	Soms
Hartaandoeningen	
Atriumfibrillatie	Soms
Palpitaties	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Verstopte sinussen	Soms
Productieve hoest	Soms
Keelirritatie	Soms
Bloedneus	Soms

Dysfonie[2)]	Soms
Paradoxale bronchospasmen[2)]	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	
Droge mond	Vaak
Gastro-enteritis	Vaak
Misselijkheid[2)]	Soms
Braken[1)2)]	Soms
Dyspepsie	Soms
Tandcariës	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Uitslag	Soms
Pruritus[2)]	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Skeletspierpijn[1)2)]	Vaak
Pijn in extremiteiten	Soms
Skeletspierpijn in de borstkas	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urineweginfectie[3)]	Vaak
Dysurie	Soms
Urineretentie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vermoeidheid	Soms
Asthenie	Soms

1) Alleen in de 12 maanden gegevensbank meer frequent bij glycopyrronium dan bij placebo.
2) Meldingen uit postmarketingervaring in associatie met het gebruik van glycopyrronium zijn ontvangen. Deze werden vrijwillig gemeld uit een populatie van onzekere omvang, waardoor het niet altijd mogelijk is om op betrouwbare wijze de frequentie te schatten of een oorzakelijk verband te leggen met blootstelling aan het geneesmiddel. Daarom werd de frequentie berekend op basis van ervaring uit klinische studies.
3) Alleen bij ouderen >75 jaar meer frequent waargenomen bij glycopyrronium dan bij placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
In de gepoolde 6-maands gegevensbank was respectievelijk de frequentie van droge mond 2,2% met glycopyrronium versus 1,1% met placebo, die van slapeloosheid 1,0% versus 0,8% en die van gastro-enteritis 1,4% versus 0,9%.

Droge mond werd hoofdzakelijk gerapporteerd tijdens de eerste 4 weken van de behandeling met een mediane duur van vier weken bij de meeste patiënten. In 40% van de gevallen hielden de symptomen echter aan gedurende de hele periode van 6 maanden. Er werden geen nieuwe gevallen van droge mond gerapporteerd in maanden 7-12.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hoge doses glycopyrronium kunnen leiden tot anticholinerge verschijnselen en klachten waarvoor symptomatische behandeling geïndiceerd kan zijn.

Acute intoxicatie door onopzettelijk inslikken van glycopyrronium capsules is onwaarschijnlijk gezien de lage orale biologische beschikbaarheid (ongeveer 5%).

De piekplasmaconcentraties en de totale systemische blootstelling na intraveneuze toediening van 150 microgram glycopyrroniumbromide (gelijk aan 120 microgram glycopyrronium) bij gezonde vrijwilligers waren respectievelijk ongeveer 50- en 6-maal hoger dan de piek en totale blootstelling in steady-state-concentratie die werden verkregen met de aanbevolen dosering van glycopyrronium (44 microgram eenmaal daags) en werden goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, anticholinergica, ATC-code: R03BB06

Werkingsmechanisme
Glycopyrronium is een geïnhaleerde langwerkende muscarinereceptorantagonist (anticholinergicum) voor eenmaaldaagse onderhoudsbehandeling met bronchodilaterende werking voor COPD. De parasympathische zenuwen zijn de belangrijkste bronchusvernauwende zenuwbanen in de luchtwegen en de cholinerge tonus is de essentiële reversibele component van de luchtwegobstructie bij COPD. Glycopyrronium blokkeert de bronchusvernauwende werking van acetylcholine op de gladde spiercellen van de luchtwegen en verwijdt zo de luchtwegen.

Glycopyrroniumbromide is een muscarinereceptorantagonist met een hoge affiniteit. Met behulp van radioligand-bindingsstudies werd een meer dan 4-maal grotere selectiviteit aangetoond voor de humane M3-receptoren dan voor de humane M2-receptor. De werking begint snel zoals blijkt uit waargenomen kinetische parameters voor de associatie/dissociatie van receptoren en het begin van de werking na inhalatie in klinische studies.

De lange werkingsduur kan gedeeltelijk worden toegeschreven aan de aanhoudende concentraties van werkzame stof in de longen, zoals blijkt uit de langere terminale eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium na inhalatie via de glycopyrronium inhalator in vergelijking met de halfwaardetijd na intraveneuze toediening (zie rubriek 5.2).

Farmacodynamische effecten
Het klinische fase III ontwikkelingsprogramma telde twee fase III-studies: een placebogecontroleerde studie van 6 maanden en een placebogecontroleerde, vergelijkende studie van 12 maanden (open label tiotropium 18 microgram eenmaal daags), beide bij patiënten met een klinische diagnose van matig tot ernstig COPD.

Effecten op de longfunctie
In een aantal klinische studies gaf glycopyrronium 44 microgram eenmaal daags consistent een statistisch significante verbetering van de longfunctie (éénsecondewaarde, FEV_1, geforceerde vitale capaciteit, FVC en inspiratoire capaciteit, IC). In fase III-studies werden bronchusverwijdende effecten waargenomen binnen 5 minuten na de eerste dosis die aanhielden vanaf de eerste dosis gedurende het hele toedieningsinterval van 24 uur. In de studies van 6 en 12 maanden verminderde het bronchusverwijdende effect niet na verloop van tijd. De omvang van het effect was afhankelijk van de mate van reversibiliteit van luchtwegobstructie bij baseline (getest door toediening van een kortwerkende muscarine-antagonist voor bronchusverwijding): patiënten met de laagste mate van reversibiliteit bij baseline (<5%) vertoonden over het algemeen een lagere respons op de bronchodilatator dan patiënten met een hogere mate van reversibiliteit (≥5%). Na 12 weken (primair eindpunt) verhoogde glycopyrronium de FEV_1-dalwaarde met 72 ml bij patiënten met de laagste mate van reversibiliteit (≥5%) in vergelijking met placebo (beide $p<0,05$).

In de studie van 6 maanden verhoogde glycopyrronium de FEV_1 na de eerste dosis met een verbetering met 93 ml binnen 5 minuten en met 144 ml binnen 15 minuten na toediening in vergelijking met de placebo (beide $p<0,001$). In de studie van 12 maanden bedroeg de verbetering 87 ml na 5 minuten en 143 ml na 15 minuten (beide $p<0,001$). In de studie van 12 maanden gaf glycopyrronium een statistisch significante verbetering van de FEV_1 in vergelijking met tiotropium tijdens de eerste 4 uur na toediening op dag 1 en in week 26 en een numeriek hogere FEV_1 tijdens de eerste 4 uur dan na toediening van tiotropium in week 12 en week 52.

De FEV_1 op het einde van het toedieningsinterval (24 uur na toediening) waren vergelijkbaar na de eerste dosis en na 1 jaar doseren. Na 12 weken (primaire eindpunt), verhoogde glycopyrronium de dal- FEV_1 met 108 ml in de studie van 6 maanden en met 97 ml in de studie van 12 maanden in vergelijking met placebo (beide p<0,001). In de studie van 12 maanden bedroeg de verbetering met tiotropium versus placebo 83 ml (p<0,001).

Symptomatische uitkomsten
Glycopyrronium toegediend in een dosering van 44 microgram eenmaal daags verminderde de kortademigheid gemeten met de Transitional Dyspnoea Index (TDI) statistisch significant. Bij een gepoolde analyse van de hoofdstudies van 6 en 12 maanden was het percentage patiënten bij wie de TDI totaalscore na 26 weken met 1 punt of meer was verbeterd, statistisch significant hoger met glycopyrronium dan met de placebo (respectievelijk 58,4% en 46,4%, p<0,001). Die bevindingen waren vergelijkbaar met de bevindingen bij de patiënten die tiotropium kregen, waarbij bij 53,4% van die patiënten de score met 1 punt of meer verbeterde (p=0,009 in vergelijking met de placebo).

Glycopyrronium eenmaal daags had ook een statistisch significant effect op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Bij een gepoolde analyse van de hoofdstudies van 6 en 12 maanden was het percentage patiënten waarbij de SGRQ na 26 weken met 4 punten of meer was verbeterd, statistisch significant hoger met glycopyrronium dan met de placebo (respectievelijk 57,8% en 47,6%, p<0,001). Een verbetering van de SGRQ met 4 punten of meer werd behaald bij 61,0% van de patiënten die tiotropium kregen (p=0,004 in vergelijking met placebo).

Reductie van COPD-exacerbaties
COPD-exacerbatiedata werden verzameld in de hoofdstudies van 6 en 12 maanden. In beide studies verminderde het percentage patiënten met een matige tot ernstige exacerbatie (gedefinieerd als waarvoor een behandeling vereist is met orale corticosteroïden en/of antibiotica of hospitalisatie). In de studie van 6 maanden was het percentage patiënten met een matige tot ernstige exacerbatie 17,5% voor glycopyrronium en 24,2% voor placebo (hazard ratio: 0,69, p=0,023) en in de studie van 12 maanden was het 32,8% voor glycopyrronium en 40,2% voor placebo (hazard ratio: 0,66, p=0,001). Bij gepoolde analyse van de eerste 6 maanden behandeling tijdens de studies van 6 en 12 maanden verlengde glycopyrronium, in vergelijking tot placebo, statistisch significant de tijd tot een eerste matige of ernstige exacerbatie en verlaagde het de frequentie van matige of ernstige COPDexacerbaties (0,53 exacerbaties/jaar versus 0,77 exacerbaties /jaar, p<0,001). De gepoolde analyse toonde ook dat het aantal patiënten met een exacerbatie waarvoor een ziekenhuisopname vereist was, lager was met glycopyrronium dan met de placebo (1,7% versus 4,2%, p=0,003).

Andere effecten
Glycopyrronium eenmaal daags verminderde het gebruik van noodmedicatie (salbutamol) statistisch significant met 0,46 pufjes per dag (p=0,005) gedurende 26 weken in de studie van 6 maanden en met 0,37 pufjes per dag (p=0,039) gedurende 52 weken in de studie van 12 maanden, in vergelijking met de placebo.

In een studie van 3 weken waarin de inspanningstolerantie werd getest met een fietsergometer bij submaximale (80%) belasting (submaximale inspanningstolerantietest) verlaagde toediening van glycopyrronium 's morgens de dynamische hyperinflatie en verlengde het de tijd dat de inspanning kan worden volgehouden en dat vanaf de eerste dosis. Op de eerste dag van de behandeling steeg de inspiratoire capaciteit tijdens inspanning met 230 ml en steeg de tijd dat de inspanning kon worden volgehouden met 43 seconden (een stijging van 10%) in vergelijking met de placebo. Na drie weken behandeling was de verbetering van de inspiratoire capaciteit met de glycopyrronium vergelijkbaar met die op de eerste dag (200 ml), de tijd dat de inspanning kon worden volgehouden, was echter toegenomen met 89 seconden (een stijging van 21%) in vergelijking met de placebo. Glycopyrronium verminderde de dyspneu en de pijn in de benen tijdens inspanning bij meting met de Borgschaal. Glycopyrronium verminderde ook de dyspneu in rust gemeten met de Transitional Dyspnoea Index.

Secundaire farmacodynamische effecten
Bij COPD-patiënten werd er geen verandering in de gemiddelde hartfrequentie of het QTc-interval waargenomen met glycopyrronium in doses tot 176 microgram. In een studie waarin het QT-interval grondig werd gevolgd bij 73 gezonde vrijwilligers, verlengde inhalatie van één enkele dosis van 352 microgram glycopyrronium (8 keer de therapeutische dosis) het QTc-interval niet en vertraagde ze de hartfrequentie licht (maximaal effect -5,9 slagen/min; gemiddeld effect gedurende 24 uur -2,8 slagen/min) in vergelijking met de

placebo. Het effect op de hartfrequentie en het QTcinterval van intraveneuze toediening van 150 microgram glycopyrroniumbromide (gelijk aan 120 microgram glycopyrronium) werd onderzocht bij jonge, gezonde proefpersonen. De piekblootstelling (C_{max}) was ongeveer 50 maal hoger dan na inhalatie van 44 microgram glycopyrronium in steady state en resulteerde niet in tachycardie of QTc-verlenging. Er werd een lichte daling van de hartfrequentie waargenomen (gemiddeld verschil over 24 uur van -2 slagen/min in vergelijking met de placebo), wat een bekend effect is van lage blootstelling aan anticholinerge verbindingen bij jonge, gezonde proefpersonen.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met glycopyrronium in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale inhalatie met de glycopyrronium inhalator werd glycopyrronium snel geabsorbeerd en bereikte het piekplasmaconcentraties 5 minuten na toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van glycopyrronium via inhalatie werd geschat op ongeveer 45% van de afgeleverde dosis. Ongeveer 90% van de systemische blootstelling na inhalatie is een gevolg van absorptie in de longen en 10% is een gevolg van gastro-intestinale absorptie.

Bij COPD-patiënten werd een farmacokinetische steady state van glycopyrronium bereikt binnen één week na de start van de behandeling. De gemiddelde piek- en dalplasmaconcentraties van glycopyrronium in steady state bij gebruik van 44 microgram eenmaal daags waren respectievelijk 166 picogram/ml en 8 picogram/ml. De blootstelling aan glycopyrronium in steady state (AUC tijdens het toedieningsinterval van 24 uur) was ongeveer 1,4 tot 1,7 maal hoger dan na de eerste dosis.

Distributie
Na intraveneuze toediening was het distributievolume van glycopyrronium in steady state 83 liter en het distributievolume in de terminale fase was 376 liter. Het schijnbare distributievolume in de terminale fase na inhalatie was bijna 20 maal hoger, wat de veel tragere eliminatie weerspiegelt na inhalatie. In vitro bedroeg de binding van glycopyrronium aan humane plasma-eiwitten 38% tot 41% bij concentraties van 1 tot 10 nanogram/ml.

Biotransformatie
In *in-vitro*-studies van het metabolisme waren de metabole pathways van glycopyrroniumbromide vergelijkbaar bij proefdieren en bij de mens. Er werd hydroxylering gezien die leidde tot allerhande mono- en dihydroxylmetabolieten en directe hydrolyse die leidde tot de vorming van een carboxylzuurderivaat (M9). *In vivo* wordt M9 gevormd uit de ingeslikte fractie van de dosis van geïnhaleerd glycopyrroniumbromide. Na herhaalde inhalatie werden bij de mens glucuroniden en/of sulfaatconjugaten van glycopyrronium in de urine gevonden, goed voor ongeveer 3% van de dosis.

Multipele CYP-iso-enzymen dragen bij tot de oxidatieve biotransformatie van glycopyrronium. Remming of inductie van het metabolisme van glycopyrronium resulteert waarschijnlijk niet in een relevante verandering van de systemische blootstelling aan de werkzame stof.

In-vitro studies toonden aan dat glycopyrroniumbromide geen relevante remming veroorzaakt van CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5, de effluxtransportereiwitten MDR1, MRP2 en MXR en de opnametransportereiwitten OCT1 of OCT2. *In-vitro*-enzyminductiestudies lieten geen klinisch relevant inducerend effect van glycopyrroniumbromide zien op cytochroom P450-iso-enzymen, of op UGT1A1 en de transportereiwitten MDR1 en MRP2.

Eliminatie
Na intraveneuze toediening van [^{3}H]-gelabeld glycopyrroniumbromide bij de mens steeg de gemiddelde urinaire excretie van radioactiviteit in 48 uur tot 85% van de dosis. In de gal werd een verdere 5% van de dosis gevonden.

Renale eliminatie van het oorspronkelijk geneesmiddel is ongeveer 60 tot 70% van de totale klaring van systemisch beschikbaar glycopyrronium, terwijl niet-renale klaring ongeveer 30 tot 40% is. De biliaire klaring draagt bij tot de niet-renale klaring, maar de niet-renale klaring zou grotendeels toe te schrijven zijn aan metabolisatie.

De gemiddelde renale klaring van glycopyrronium na inhalatie lag tussen de 17,4 en 24,4 liter/uur. Actieve tubulaire secretie draagt bij aan de renale eliminatie van glycopyrronium. Tot 23% van de afgeleverde dosis werd in de urine teruggevonden als oorspronkelijk geneesmiddel.

De plasmaconcentraties van glycopyrronium daalden op multifasische wijze. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd was veel langer na inhalatie (33 tot 57 uur) dan na intraveneuze (6,2 uur) en orale (2,8 uur) toediening. Het eliminatiepatroon wijst op een aanhoudende absorptie in de longen en/of opname van glycopyrronium in de systemische circulatie na 24 uur en langer na inhalatie.

Lineariteit/non-lineariteit
Bij COPD-patiënten stegen de systemische blootstelling en de totale urinaire excretie van glycopyrronium in farmacokinetische steady state ongeveer dosis-proportioneel binnen een dosisbereik van 44 tot 176 microgram.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Speciale populaties
In een populatie farmacokinetiek analyse van gegevens van COPD-patiënten werd vastgesteld dat lichaamsgewicht en leeftijd factoren waren die bijdroegen aan de interindividuele variabiliteit van systemische blootstelling. Glycopyrronium Xiromed 44 microgram eenmaal daags kan veilig worden gebruikt in alle leeftijdsgroepen en alle gewichtsgroepen.

Het geslacht, het rookgedrag en de baseline-FEV_1 hadden geen duidelijk effect op de systemische blootstelling.

Er waren geen grote verschillen in de totale systemische blootstelling (AUC) tussen Japanse en blanke proefpersonen na inhalatie van glycopyrroniumbromide. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens over andere etnische groepen of rassen.

Patiënten met een gestoorde leverfunctie
Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Glycopyrronium wordt voornamelijk door renale excretie uit de systemische bloedsomloop geklaard. Een stoornis van het levermetabolisme van glycopyrronium zal naar verwachting niet resulteren in een klinisch relevante toename van de systemische blootstelling.

Patiënten met een gestoorde nierfunctie
Een gestoorde nierfunctie heeft invloed op de systemische blootstelling aan glycopyrroniumbromide. Een matige gemiddelde stijging van de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) met een factor tot 1,4 werd gezien bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie en met een factor tot 2,2 bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie en terminale nierziekte. Bij COPD-patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2) kan glycopyrronium worden gebruikt in de aanbevolen dosis. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2), met inbegrip van patiënten met terminale nierziekte bij wie dialyse vereist is, mag glycopyrronium alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten die konden worden toegeschreven aan de muscarinereceptorantagonistische eigenschappen van glycopyrroniumbromide waren een lichte tot matige stijging van de hartslag bij honden, lensopaciteiten bij ratten en reversibele veranderingen geassocieerd met verminderde kliersecreties bij ratten en honden. Bij

ratten werden lichte irritatie of adaptieve veranderingen van de luchtwegen gezien. Al deze bevindingen zijn opgetreden na blootstelling ruim boven die verwacht bij de mens.

Na inhalatie was glycopyrronium niet teratogeen bij ratten of konijnen. De vruchtbaarheid en de preen postnatale ontwikkeling werden niet beïnvloed bij ratten. Glycopyrroniumbromide en de metabolieten gingen niet significant door de placentabarrière bij zwangere muizen, konijnen en honden. Glycopyrroniumbromide (en metabolieten) werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten en de concentraties in de moedermelk waren tot 10 maal hoger dan in het bloed van het moederdier.

Bij genotoxiciteitsstudies waren er geen aanwijzingen van een mutageen of clastogeen potentieel van glycopyrroniumbromide. Carcinogeniteitsstudies bij transgene muizen met orale toediening en bij ratten met toediening via inhalatie toonden geen carcinogeen potentieel aan bij systemische blootstelling (AUC) die ongeveer 53 maal hoger bij muizen en ongeveer 75 maal hoger bij ratten was dan de maximaal aanbevolen dosering van 44 microgram eenmaal daags bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule
Lactosemonohydraat (kan melkeiwit bevatten)
Magnesiumstearaat

Capsule
Hypromellose
Kaliumchloride
Carrageenan
FD&C Geel
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister: 18 maanden

De inhalator van iedere verpakking of hergebruikte inhalator moet weggegooid worden na 90 keer gebruiken, te tellen vanaf eerste gebruik van de inhalator.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De capsules moeten altijd worden bewaard in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht. De capsules mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glycopyrronium is een inhalator voor enkelvoudige dosis. De onderkant en het beschermkapje van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitril-butadieen-styreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylnitril-butadieen-styreen. Naalden en springveren zijn gemaakt van roestvrij staal.

PA/AluPVC – Aluminium afscheurbare, geperforeerde eenheidsdoserings blisterverpakking

Afscheurbare, geperforeerde eenheidsdoseringsblisterverpakkingen bevatten 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, of 90 x 1 harde capsules, samen met een inhalator
Afscheurbare, geperforeerde eenheidsdoseringsblisterverpakkingen bevatten 10 x 1, 30 x 1, of 60 x 1 harde capsules.

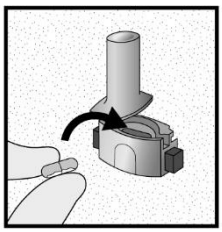
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

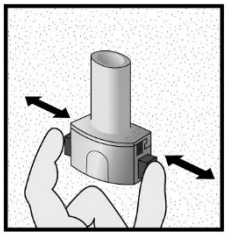
De inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt. De inhalator van iedere verpakking of hergebruikte inhalator moet weggegooid worden na 90 keer gebruiken, te tellen vanaf eerste gebruik van de inhalator. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik

Lees de volledige Instructies voor gebruik voordat u glycopyrronium gebruikt.

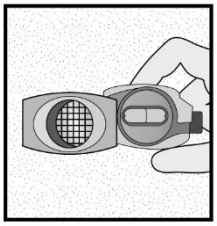


Plaats

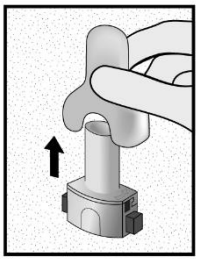


Prik door en laat los

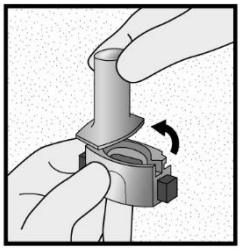
Inhaleer diep



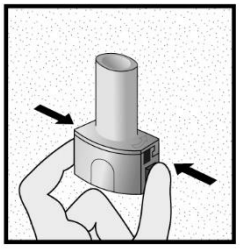
Controleer of de capsule leeg is



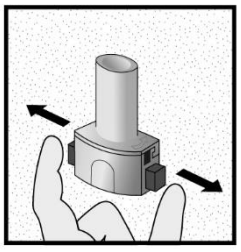
Stap 1a:
Verwijder het beschermkapje



Stap 1b:
Open de inhalator



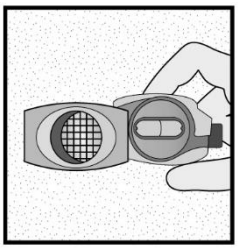
Stap 2a:
Prik de capsule één keer door
Houd de inhalator rechtop.
Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken. U moet een geluid horen wanneer de capsule wordt doorgrprikt. Prik de capsule slechts één keer door..



Stap 2b:
Laat de knoppen aan de zijkanten los.

Stap 3a:
Adem volledig uit
Blaas niet in de inhalator.

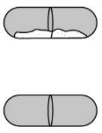
Stap 3b:
Inhaleer het geneesmiddel diep
Houd de inhalator vast zoals op het plaatje.
Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig omheen.
Druk niet op de knoppen aan de zijkant.



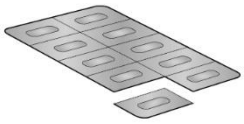
Controleer of de capsule leeg is Open de inhalator om te zien of er poeder is achtergebleven in de capsule.

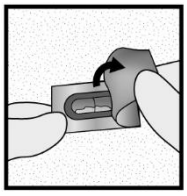
Als er poeder is achtergebleven:
- Sluit de inhalator.
- Herhaal de stappen 3a tot 3c.

Achtergebleven poeder

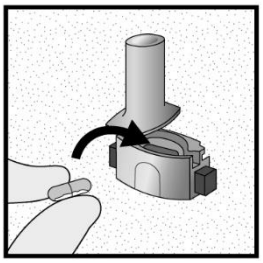


Leeg

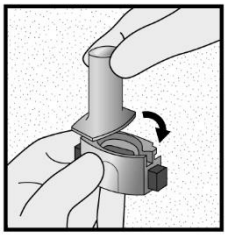




Stap 1c:
Verwijder de capsule
Scheur een van de blisters van de blisterverpakking af.
Trek de blister open en haal de capsule eruit.
Druk de capsule niet door de folie van de blister heen.
Slik de capsule niet in.



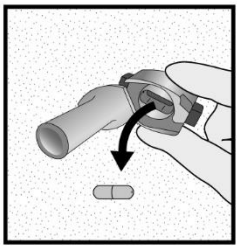
Stap 1d:
Stop een capsule in de inhalator
Stop een capsule nooit direct in het mondstuk.



Stap 1e:
Sluit de inhalator

Adem snel in en zo diep als u kunt.
Tijdens het inhaleren zult u een zoemend geluid horen.
U kunt het geneesmiddel proeven als u inhaleert.

Stap 3c:
Houd uw adem in
Houd uw adem in gedurende maximaal 5 seconden.



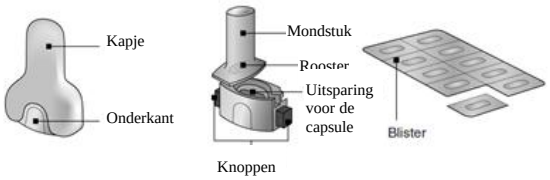
Verwijder de lege capsule
Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil. Sluit de inhalator en zet het beschermkapje er weer op.

Belangrijke informatie

- Glycopyrronium capsules moeten altijd in de blisterverpakking worden bewaard en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.
- Druk de capsule niet door de folie van de blister heen om deze uit de blister te halen.
- Slik de capsule niet in.
- Gebruik de glycopyrronium capsules niet met een andere inhalator
- Gebruik de glycopyrronium inhalator niet om een ander geneesmiddel in capsules in te nemen.
- Plaats de capsule nooit in uw mond of in het mondstuk van de inhalator
- Druk de knoppen aan de zijkant niet meer dan één keer in.
- Blaas niet in het mondstuk.
- Druk niet op de knoppen

			aan de zijkant tijdens het inhaleren door het mondstuk. • Raak de capsules niet aan met natte handen. • Was uw inhalator nooit met water.

Uw glycopyrronium inhalator verpakking bevat:
- Eén glycopyrronium inhalator
- Eén of meer blisterverpakkingen, glycopyrronium capsules voor gebruik in de inhalator



Inhalator **Onderkant van de inhalator** **Blisterverpakking**

Veel gestelde vragen

Waarom maakte de inhalator geen geluid toen ik inhaleerde?
De capsule kan vastzitten in de uitsparing voor de capsule. Als dit gebeurt, maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Inhaleer het geneesmiddel opnieuw door de stappen 3a tot 3c te herhalen.

Wat moet ik doen als er poeder is achtergebleven in de capsule?
U heeft niet voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Sluit de inhalator en herhaal de stappen 3a tot 3c.

Ik hoestte na inhalatie – maakt dit uit?
Dit kan gebeuren. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van het geneesmiddel binnengekregen.

Ik voelde kleine stukjes van de capsule op mijn tong – maakt dit uit?
Dit kan gebeuren. Het is niet schadelijk. De kans op het verbrokkelen van de capsule neemt toe als de capsule meer dan één keer wordt doorgeprikt.

Schoonmaken van de inhalator
Veeg het mondstuk aan de binnen- en buitenkant af met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poederresten te verwijderen. Houd de inhalator droog. Was uw inhalator nooit met water.

Weggooien van de inhalator na gebruik
De inhalator van iedere verpakking of hergebruikte inhalator moet weggegooid worden na 90 keer gebruiken, te tellen vanaf eerste gebruik van de inhalator.Vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen en inhalatoren moet weggooien die niet meer nodig zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131858

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST