

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Glyronul 0,2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 0,2 mg glykopyrroniumbromid.

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller 9,0 mg natriumklorid per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För att skydda mot perifera muskarina effekter av kolinesterashämmare, som används för reversering av kvarstående neuromuskulär blockad, framkallad av icke-depolariserande muskelrelaxantia.

Används preoperativt då läkemedlets antimuskarina effekter minskar salivsekretion i munhåla samt sekretion i lufttrör och svalg och för att minska surhetsgraden på innehållet i magsäcken.

Preoperativt eller under operation för att minska eller förhindra intraoperativ bradykardi.

Glyronul är avsett för vuxna, ungdomar och barn från 1 månads ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Preoperativ användning

Vuxna och ungdomar över 12 år: 0,2 – 0,4 mg (1-2 ml) intravenöst eller intramuskulärt före induktion av anestesi. Alternativt kan en dos på 0,004 - 0,005 mg/kg upp till maximalt 0,4 mg (2 ml) användas. Större doser kan orsaka långvarig och besvärande muntorrhet.

Pediatrisk population (barn från 1 månad upp till 12 år): 0,004-0,008 mg/kg upp till maximalt 0,2 mg (1 ml) intravenöst eller intramuskulärt före induktion av anestesi. Större doser kan orsaka långvarig och besvärande muntorrhet.

Intraoperativ användning:

Vuxna och ungdomar över 12 år: En engångsdos på 0,2-0,4 mg (1-2 ml) som intravenös injektion. Alternativt kan en engångsdos på 0,004-0,005 mg/kg upp till maximalt 0,4 mg (2 ml) användas. Dosen kan upprepas vid behov.

Pediatrisk population (barn från 1 månad upp till 12 år): En engångsdos på 0,004-0,008 mg/kg upp till maximalt 0,2 mg (1 ml) som intravenös injektion kan ges. Dosen kan upprepas vid behov.

Reversering av kvarvarande icke-depolariserande neuromuskulär blockad:

Vuxna och ungdomar över 12 år: 0,2 mg (1 ml) intravenöst per 1 mg neostigmin eller motsvarande

dos pyridostigmin. Alternativt en dos på 0,01-0,015 mg/kg i intravenöst med 0,05 mg/kg neostigmin eller motsvarande dos pyridostigmin. Glyronul kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det administreringssättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Pediatrisk population (barn från 1 månad upp till 12 år): 0,01 mg/kg intravenöst med 0,05 mg/kg neostigmin eller motsvarande dos pyridostigmin. Glyronul kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det administreringssättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Särskild population

Nedsatt leverfunktion

Kliniska studier har inte utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Dosjustering eller andra särskilda försiktighetsåtgärder är sannolikt inte nödvändiga hos patienter med nedsatt leverfunktion, se avsnitt 5.2.

Nedsatt njurfunktion

Minskad dos bör övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt:

Glyronul är avsett för intravenös eller intramuskulär injektion. Anvisningar om spädning 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.

I likhet med andra antimuskariner:

- trångvinkelglaukom
- myasthenia gravis (stora doser av kvartära ammoniumföreningar kan blockera nikotinreceptorerna)
- paralytisk ileus
- pylorusstenos
- prostataförstoring

Kombinationer av kolinesterashämmare och antimuskariner som t.ex. neostigmin plus glykopyrronium bör undvikas till patienter med förlängt QT-intervall, se avsnitt 4.5.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom glykopyrroniumbromid orsakar takykardi ska försiktighet iakttas hos patienter med hypertoni, arytmier, hjärtsjukdomar och hypertyreos. Det är rekommenderat att mäta pulsfrekvensen om patienten rapporterar väldigt snabba eller långsamma hjärtslag.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter med förhöjd kroppstemperatur, eftersom glykopyrroniumbromid hämmar svettning, och det är rekommenderat att mäta sin temperatur regelbundet.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion, prostataförstoring, diarré, ulcerös kolit, parkinsonism och astma.

Patienter som har diagnostiserats med en eller flera av ovan nämnda sjukdomar ska informeras om att tala om för läkare om specifika symtom uppstår.

Varaktigheten av effekten av glykopyrronium kan vara förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion eftersom glykopyrroniumbromid oftast utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel (se avsnitt 5.2). Dosjustering kan behövas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antikolinerga medel kan orsaka ventrikulära arytmier vid cyklopropan anestesi. Detta kan undvikas genom att administrera Glyronul i låga doser (<0,1 mg).

Många läkemedel har antimuskarina effekter. Samtidig användning av två eller flera sådana kan öka risken för biverkningar som muntorrhet, urinretention och förstoppning. Samtidig användning kan också leda till förvirring hos äldre.

Antikolinerga medel kan fördröja absorption av andra läkemedel som ges samtidigt. Samtidig användning av antikolinerga medel och digoxintabletter som löses upp långsamt, kan leda till att digoxinnivåerna blir högre i serum.

Domperidon/Metoklopramid: motverkande effekt på gastrointestinal aktivitet.

Ketokonazol: minskad absorption av ketokonazol

Levodopa: absorptionen av levodopa kan minska.

Memantin: effekten kan bli förstärkt vid samtidig användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av glykopyrroniumbromid i gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Glyronul under graviditet.

Amning

Glykopyrroniumbromid utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser av Glyronul förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga data på hur glykopyrronium påverkar fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glykopyrroniumbromid används vid anestesi. Det förväntas inte att patienter ska köra eller använda maskiner under påverkan av läkemedlet. Administrering av glykopyrroniumbromid kan orsaka dåsighet, synrubbingar och andra effekter som försämrar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dessa aktiviteter ska inte utföras förrän patienten är återställd från dessa biverkningar.

4.8 Biverkningar

Den mest vanliga biverkningen (muntorrhet) förekommer vid 100 %.

Biverkningar redovisas nedan enligt organsystemklass. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Lista över biverkningar i tabellform:

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet, angioödem	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet	Vanlig
	Förvirring** Yrsel	Ingen känd frekvens
Ögon	Synstörningar	Vanlig
Hjärtat	Takykardi, palpitationer och arytmier	Vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nästäppa, hämmad bronkialsekretion	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, förstoppning	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Miktionssvårigheter, urinretention	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens

** Speciellt hos äldre

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.

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Symtomen vid överdosering speglar den farmakologiska effekten av Glyronul och är således antikolinerga symtom. De vanligaste symtomen är perifera, men i svårare fall kan centrala symtom uppkomma. Neuromuskulär blockering och blockad av nikotinreceptorer kan förekomma.

Behandling:

Behandlingen ska vara symtomatisk. Dialys rekommenderas inte p.g.a. den låga plasmakoncentrationen av läkemedlet. Perifera antikolinerga effekter kan behandlas med en kvartär ammonium antikolinesteras, t.ex. neostigmin (som inte passerar blod-hjärnbarriären). I de fall där centrala symtom på överdos uppkommer, ska fysostigmin (som passerar blod-hjärnbarriären) administreras i stället för neostigmin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Syntetiska antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar.
ATC-kod: A03AB02

Verkningsmekanism

Glykopyrroniumbromid är en kvartär ammonium antimuskarin som liknande andra antikolinerga medel hämmar acetylkolins verkan på strukturer som innerveras av postganglionära kolinerga nerver och på glatta muskler som svarar på acetylcolin men saknar kolinerg innervation. Dessa perifera kolinerga receptorer finns i de autonoma effektorcellerna i glatt muskulatur, hjärtmuskeln, sinusknuta, atrioventrikulär knuta, exokrina körtlar och i begränsad grad i de autonoma ganglierna. På så sätt minskar det volym och sekretioner av fri syra i magsäcken och kontrollerar överdriven sekretion från svalg, luftstrupe och luftrör. Glykopyrroniumbromid motverkar muskarina symtom (t.ex. bronkorré, bronkospasm, bradykardi och intestinal hypermotilitet) inducerade av kolinerga läkemedel såsom antikolinesteraser.

Den mycket polära kvartära ammoniumgruppen av glykopyrroniumbromid begränsar dess passage genom lipidmembran, som blod-hjärnbarriären, i motsats till atropinsulfat och skopolaminhydrobromid, som är opolära tertiära aminer som lätt penetrerar lipidbarriärer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering, minskar plasmakoncentrationen fort och mindre än 10 % hittas i plasma 5 minuter efter att dosen har administrerats. Effekten kvarstår i ca. 4 timmar.

Efter intramuskulär injektion uppnås maximal plasmakoncentration inom 30 minuter och maximal effekt uppnås efter ca. 30 - 45 minuter efter administrering. Vagal blockering varar i 2 - 3 timmar och den effekt som motverkar salivering består i 7 - 8 timmar. Glykopyrroniumbromid absorberas snabbare om den injiceras i deltamuskeln än om den injiceras i gluteala muskler eller vastus lateralis.

Distribution

Glykopyrronium passerar inte blod-hjärnbarriären, och det går inte att detektera i cerebrospinalvätska upp till en timme efter att terapeutisk dos har administrerats.

Eliminering

Glykopyrroniumbromid utsöndras mestadels oförändrat i urin, faeces eller galla.

Efter intravenös eller intramuskulär administrering utsöndras 50 % av glykopyrroniumbromid i urinen efter 3 timmar hos personer som inte har uremi. Renal eliminering är väsentligt förlängd hos patienter med uremi. Betydande mängder utsöndras via gallan. 85 % utsöndras i urinen inom 48 timmar. Ca 80 % av den utsöndrade mängden är oförändrad glykopyrroniumbromid eller dess aktiva metaboliter. Även om halveringstiden för glykopyrroniumbromid är inom 75 minuter, kan kvantifierbara nivåer finnas kvar i upp till 8 timmar efter administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga långtidsstudier på djur har utförts för att bedöma den karcinogena eller mutagena potentialen hos glykopyrroniumbromid.

Minskade konceptionsfrekvenser och överlevnad vid avvänjning observerades på ett dosrelaterat sätt hos råttor. Studier på hund antyder att minskade konceptionsfrekvenser kan bero på en minskad spermasekretion, vilket är tydligt vid höga doser av glykopyrroniumbromid. Den kliniska signifikansen för människa är inte fastställd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i sektion 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 48 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida spädning inte har skett i kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller med 1 ml injektionslösning i förpackningar om 10 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ska blandas med 9 mg/ml (0,9 %) isoton natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 100 mg/ml (10 %) glukoslösning. pH får inte överstiga 6,0 i den utspädda lösningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61995

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-08-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-11