

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glyronul 0,2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 0,2 mg glykopyrroniumbromid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Inneholder 9,0 mg natriumklorid per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til beskyttelse mot perifer, muskarin effekt av antikolinesteraser som brukes til å reversere virkningen av gjenværende nevromuskulær blokada forårsaket av ikke-depolariserende muskelrelaksantia.

Som et preoperativt antimuskarint middel for å redusere sekresjon av spytt i munnhule, luftrør og svelg, samt for å redusere surhetsgraden i mageinnholdet.

Som et preoperativt eller intraoperativt antimuskarint middel til å dempe eller forebygge intraoperativ bradykardi.

Glyronul er indisert til voksne, ungdom og barn fra 1 måned.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Preoperativt bruk

Voksne og ungdommer fra 12 år: 0,2–0,4 mg (1–2 ml) intravenøst eller intramuskulært før innledning av anestesi. Alternativt kan en dose på 0,004–0,005 mg/kg opp til maksimalt 0,4 mg gis. Høyere doser kan føre til kraftig og langvarig redusert spyttsekresjon.

Pediatrisk populasjon (barn fra 1 måned opp til 12 år): 0,004–0,008 mg/kg opp til maksimalt 0,2 mg intravenøst eller intramuskulært før innledning av anestesi. Høyere doser kan føre til kraftig og langvarig redusert spyttsekresjon.

Intraoperativt bruk

Voksne og ungdommer fra 12 år: En enkeltdose på 0,2–0,4 mg ved intravenøs injeksjon. Alternativt kan en dose på 0,004–0,005 mg/kg opp til maksimalt 0,4 mg gis. Denne dosen kan gjentas om nødvendig.

Pediatrisk populasjon (barn fra 1 måned opp til 12 år): En enkeltdose på 0,004–0,008 mg/kg opp til maksimalt 0,2 mg ved intravenøs injeksjon skal gis. Denne dosen kan gjentas om nødvendig.

Reversering av gjenværende ikke-depolariserende nevromuskulær blokada

Voksne og ungdommer fra 12 år: 0,2 mg (1 ml) intravenøst per 1 mg neostigmin eller tilsvarende dose pyridostigmin. Alternativt en dose på 0,01–0,015 mg/kg intravenøst per 0,05 mg/kg neostigmin eller tilsvarende dose pyridostigmin. Glykopyrrolat-injeksjon kan administreres samtidig i samme sprøyte som antikolinesterasen, da det er vist økt kardiovaskulær stabilitet ved denne administrasjonsmåten.

Pediatrisk populasjon (barn fra 1 måned opp til 12 år): 0,01 mg/kg intravenøst med 0,05 mg/kg neostigmin eller tilsvarende dose pyridostigmin. Glyronul kan administreres samtidig i samme sprøyte som antikolinesterasen, da det er vist økt kardiovaskulær stabilitet ved denne administrasjonsmåten.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført kliniske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det forventes ikke at det er nødvendig å foreta dosejusteringer eller ta spesielle hensyn til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosereduksjon bør vurderes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Glyronul er ment for intravenøs eller intramuskulær injeksjon. For instruksjoner om fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Som for andre antimuskarine midler:

- vinkelblokkglaukom
- myasthenia gravis (store doser kvartære ammoniumforbindelser kan blokkere nikotinreseptorene)
- paralytisk ileus
- pylorusstenose
- prostataforstørrelse

Kombinasjoner av kolinesterasehemmere og antimuskarine midler som neostigmin og glykopyrrolat, skal unngås hos pasienter med forlenget QT-intervall (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden glykopyrrolat forårsaker takykardi anbefales det å utvise forsiktighet hos pasienter med hypertensjon, arytmi, hjertesykdommer og hypertyreoidisme, og det anbefales å måle pulsen dersom pasienten rapporterer om svært rask eller svært langsom hjerterytme.

Skal brukes med forsiktighet hos pasienter med forhøyet kroppstemperatur ettersom glykopyrrolat hemmer svetting, og det anbefales å måle temperaturen ved regelmessige tidspunkter.

Skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, prostatahypertrofi, diaré, ulcerøs kolitt, parkinsonisme og astma.

Pasienter diagnostisert med én eller flere av ovennevnte sykdommer skal rådes til å informere legen sin dersom det oppstår spesifikke symptomer.

Effekten av glykopyrrolat kan vare lengre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, siden glykopyrrolat i hovedsak skilles ut uendret i urin (se pkt. 5.2). Dosejustering kan derfor være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antikolinerge legemidler kan forårsake ventrikulær arytmi ved anestesi med syklopropan. Dette kan unngås ved å administrere lave doser av Glyronul (< 0,1 mg).

Mange legemidler har antimuskariske effekter. Samtidig bruk av to eller flere slike legemidler kan øke risikoen for bivirkninger som munntørrehet, urinretensjon og forstoppelse. Samtidig bruk kan også føre til forvirring hos eldre.

Antikolinerge midler kan forsinke absorpsjonen av andre legemidler som gis samtidig. Samtidig bruk av antikolinerge midler sammen med digoksin-tabletter med langsom frisetting kan føre til økte serumnivåer av digoksin.

Domperidon/metoklopramid: Antagonistisk effekt på gastrointestinal aktivitet.

Ketokonazol: Redusert absorpsjon av ketokonazol.

Levodopa: Mulig redusert absorpsjon av levodopa

Memantin: Mulig økt effekt av memantin ved samtidig bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av glykopyrroniumbromid hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Glyronul under graviditet.

Amming

Glykopyrroniumbromid skilles ut i morsmelk hos mennesker, men ved terapeutiske doser av Glyronul forventes ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes.

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data på effekten av glykopyrronium på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Glykopyrroniumbromid brukes ved anestesi. Pasienter anbefales ikke å kjøre bil eller bruke maskiner mens de er under påvirkning av dette legemidlet. Administrasjon av glykopyrroniumbromid kan føre til døshet, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger som kan svekke pasientens evne til å kjøre og bruke maskiner. Disse aktivitetene skal ikke utføres før enhver slik bivirkning har opphørt.

4.8 Bivirkninger

Den mest vanlige bivirkningen (munntørrehet) forekommer hos 100 % av pasientene.

Bivirkninger angitt i henhold til organklasser. Frekvenser er definert ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkningstabell:

Organklasse	Bivirkning	Frekvens
-------------	------------	----------

Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet, angioødem	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet	Vanlige
	Forvirring** Svimmelhet	Ikke kjent
Øyesykdommer	Synsforstyrrelser	Vanlige
Hjertesykdommer	Taykardi, palpitasjoner, ventrikulær arytmi	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Tett nese, redusert bronkial sekresjon	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Uvelhet, oppkast, forstoppelse	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Vannlatingsforstyrrelse, urinretensjon	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent

** Særlig hos eldre

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomene på overdosering gjenspeiler den farmakologiske effekten av Glyronul, og er dermed antikolinerge symptomer. De vanligste symptomene er av perifer natur, men i mer alvorlige tilfeller kan det oppstå symptomer av sentral natur. Nevromuskulær blokk og blokade av nikotinreseptorer kan forekomme.

Behandling

Behandlingen skal være symptomatisk. Dialyse er ikke anbefalt pga. den lave plasmakonsentrasjon av legemidlet. For å motvirke de perifere antikolinerge effektene kan en kvartær ammonium-antikolinesterase ester, som f.eks. neostigmin, benyttes (den krysser ikke blod-hjernebarrieren). Dersom det oppstår sentrale symptomer på overdose, bør fysostigmin (som krysser blod-hjernebarrieren) administreres i stedet for neostigmin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Syntetiske antikolinergika, kvartære ammoniumforbindelser, ATC-kode: A03AB02

Virkningsmekanisme

Glykopyrrolat er en antimuskarin kvartær ammoniumforbindelse, og i likhet med andre antikolinergika hemmer det effekten av acetylcolin på strukturer innervert av kolinerge

postganglionære nerver og på glatt muskulatur som responderer på acetylkin, men mangler kolinerg innervering. Disse perifere kolinerge reseptorene er til stede i de autonome effektorcellene i glatt muskulatur, hjertemuskelen, sinusknuten, atrioventrikulærknuten, eksokrine kjertler og i noe grad de autonome gangliene. Det reduserer dermed volumet og surheten av magesyren og produksjonen av sekresjon i svelg, luftrør og bronkier. Glykopyrrolat hemmer muskarinerge symptomer (f.eks. bronkoré, bronkospasme, bradykardi og tarmmotilitet) induisert av kolinerge midler, som f.eks. antikolinesteraser.

Den svært polare kvartære ammoniumforbindelsen glykopyrrolat passerer ikke lett lipidmembraner, som f.eks. blod-hjernebarrieren, i motsetning til atropinsulfat og skopolaminhydrobromid, som er upolare tertiære aminer som lett passerer lipidbarrierer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrering synker serumkonsentrasjonen raskt, og mindre enn 10 % gjenfinnes i serum 5 minutter etter at dosen er administrert. Effekten vedvarer i omtrent 4 timer.

Etter intramuskulær injeksjon oppnås maksimal plasmakonsentrasjon innen 30 minutter og maksimal effekt inntreffer etter ca. 30–45 minutter. Vagusblokkerende effekt varer i 2–3 timer, og den hemmende effekten på spyttsekresjon vedvarer i 7–8 timer. Glykopyrroniumbromid absorberes raskere ved injeksjon i deltamuskelen enn i gluteus eller vastus lateralis.

Distribusjon

Glykopyrronium passerer ikke blod-hjernebarrieren, og nivået av glykopyrroniumbromid i cerebrospinalvæsken forblir under deteksjonsnivået i opptil én time etter terapeutisk dosering.

Eliminasjon

Glykopyrrolat utskilles i hovedsak uendret i urin, feces eller galle.

Etter intravenøs eller intramuskulær administrering utskilles 50 % av glykopyrroniumbromid i urin i løpet av 3 timer hos personer uten uremi, mens renal eliminering er betydelig forlenget hos pasienter med uremi. Betydelige mengder utskilles i galle. I løpet av 48 timer har 85 % blitt utskilt i urin.

Omtrent 80 % utskilles som uendret glykopyrroniumbromid eller dets aktive metabolitter. Selv om eliminasjonshalveringstiden til glykopyrroniumbromid fra plasma er 75 minutter, kan kvantifiserbare nivåer forbli i plasma i opptil 8 timer etter administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke gjennomført langsiktige dyrestudier for å evaluere det karsinogene eller mutagene potensialet til glykopyrrolat.

Doseavhengig redusert konsepsjonsrate og overlevelse ved avvenning ble observert hos rotter. Studier på hunder antyder at dette kan skyldes nedsatt sædsekresjon, som er tydelig ved høye doser glykopyrrolat. Betydningen av dette for mennesker er uklar.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid

Saltsyre

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 48 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser for bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortynning har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassampuller med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse: 10 x 1 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal blandes med isoton natriumklorid, 5 % eller 10 % glukoseoppløsning. pH for den fortynnede oppløsningen må ikke overskride 6,0.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

02.09.2022