

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glyronul 0,2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 0,2 mg glykopyrroniumbromidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
Sisältää 9,0 mg natriumkloridia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, väritön liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antikoliiniesteraasien perifeerisiltä muskariini vaikutuksilta suojaamiseen, kun antikoliiniesteraaseja on käytetty ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien aiheuttaman hermo-lihasliitoksen jäännösalpauksen kumoamiseen.

Käytetään ennen leikkausta, jolloin lääkevalmisteen antimuskariiniset vaikutukset vähentävät syljeneritystä ja keuhkoputki- ja nielueritteitä, sekä mahalaukun sisällön happamuuden vähentämiseen. Ennen leikkausta tai leikkauksen aikana vaimentamaan tai estämään bradykardiaa leikkauksen aikana. Glyronul on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja vähintään 1 kuukauden ikäisten lasten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Käyttö ennen leikkausta:

Aikuiset ja yli 12 vuoden ikäiset nuoret: 0,2–0,4 mg (1–2 ml) laskimoon tai lihakseen ennen anestesian induktiota. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa annos 0,004–0,005 mg/kg, enintään annokseen 0,4 mg (2 ml) saakka. Suuremmat annokset voivat aiheuttaa pitkäkestoista ja epämiellyttävää suun kuivumista.

Pediatriset potilaat (vähintään 1 kuukauden ja enintään 12 vuoden ikäiset lapset): 0,004–0,008 mg/kg, enintään annokseen 0,2 mg (1 ml) saakka laskimoon tai lihakseen ennen anestesian induktiota. Suuremmat annokset voivat aiheuttaa pitkäkestoista ja epämiellyttävää suun kuivumista.

Käyttö leikkauksen aikana:

Aikuiset ja yli 12 vuoden ikäiset nuoret: kerta-annos 0,2–0,4 mg injektiona laskimoon. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa annos 0,004–0,005 mg/kg, enintään annokseen 0,4 mg saakka. Tarvittaessa voidaan antaa uusi annos.

Pediatriset potilaat (vähintään 1 kuukauden ja enintään 12 vuoden ikäiset lapset): kerta-annos 0,004–0,008 mg/kg, enintään annokseen 0,2 mg saakka injektiona laskimoon. Tarvittaessa voidaan antaa uusi annos.

Hermostuslihasliitoksen ei-depolarisoivan jäännösalpauksen kumoaminen:

Aikuiset ja yli 12 vuoden ikäiset nuoret: 0,2 mg (1 ml) laskimoon 1 mg neostigmiiniannosta tai vastaavaa pyridostigmiiniannosta kohden. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa annos 0,01–0,015 mg/kg laskimoon 0,05 mg/kg neostigmiiniannosta tai vastaavaa pyridostigmiiniannosta kohden. Glyronul-injektioneste voidaan antaa samanaikaisesti antikoliinesterasien kanssa samalla ruiskulla, koska tällainen antotapa parantaa sydämen ja verisuonten toiminnan vakautta.

Pediatriiset potilaat (vähintään 1 kuukauden ja enintään 12 vuoden ikäiset lapset): 0,01 mg/kg laskimoon 0,05 mg/kg neostigmiiniannoksen tai vastaavan pyridostigmiiniannoksen kanssa. Glyronul voidaan antaa samanaikaisesti antikoliinesterasien kanssa samalla ruiskulla, koska tällainen antotapa parantaa sydämen ja verisuonten toiminnan vakautta.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Annoksen säätäminen tai erityiset varotoimet eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, ks. kohta 5.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Glyronul annetaan injektiona laskimoon tai lihakseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Muiden antimuskariniinien tavoin:

- ahdaskulmaglaukooma
- myasthenia gravis (kvaternaaristen ammoniumyhdisteiden suuret annokset voivat salvata nikotiinireseptoreja)
- paralyyttinen ileus
- mahanportin ahtauma
- eturauhasen suureneminen.

Jos potilaan QT-aika on pidentynyt, koliinesterasien estäjien ja antimuskariniinien yhdistelmiä, kuten neostigmiiniin ja glykopyrrooniumin yhdistelmää, on vältettävä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Glykopyrrolaatti nopeuttaa sydämensykeä, joten sen käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on hypertensio, rytmihäiriö, sydämen toimintahäiriö tai hypertyreoosi. Syketiheyden mittaamista suositellaan, jos potilas kertoo sykkeensä olevan hyvin nopea tai hyvin hidas.

Glykopyrrolaatti estää hikoilua, joten sitä on käytettävä varoen, jos potilaan ruumiinlämpö on koholla, ja säännöllistä lämmön mittausta suositellaan.

Valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, eturauhasen liikakasvu, ripuli, haavainen paksusuolitulehdus, parkinsonismi tai astma.

Jos potilaalla on diagnosoitu yksi tai useampia edellä mainituista sairauksista, häntä on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin spesifisten oireiden ilmaantuessa.

Glykopyrrooniumin vaikutuksen kesto voi pidentyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä glykopyrrolaatti erittyy muuttumattomana pääasiassa virtsaan (ks. kohta 5.2). Annoksen säätäminen voi olla tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antikolinergiset lääkkeet voivat aiheuttaa kammiorytmioita syklopropanianestesian yhteydessä. Tämä voidaan välttää käyttämällä pieniä Glyronul-annoksia (< 0,1 mg).

Monilla lääkkeillä on antimuskariniivaikutuksia. Kahden tai useamman tällaisen lääkkeen samanaikainen käyttö voi suurentaa haittavaikutusriskiä, kuten suun kuivumisen, virtsaummen ja ummetuksen riskiä. Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa iäkkäille myös sekavuutta.

Antikolinergiset lääkeaineet voivat hidastaa muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden imeytymistä. Antikolinergisten lääkeaineiden ja hitaasti liukenevien digoksiinitablettien samanaikainen käyttö voi suurentaa digoksiinipitoisuutta seerumissa.

Domperidoni/metoklopramidi: antagonistinen vaikutus maha-suolikanavan aktiivisuuteen.

Ketokonatsoli: ketokonatsolin vähentynyt imeytyminen.

Levodopa: levodopan mahdollisesti vähentynyt imeytyminen.

Memantiini: vaikutus voi tehostua samanaikaisen käytön aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja glykopyrroniumbromidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Glyronul-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Glykopyrroniumbromidi erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta Glyronul-valmisteen hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin.

Hedelmällisyys

Glykopyrroniumbromidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glykopyrroniumbromidia käytetään anestesian yhteydessä. Potilaiden ei odoteta ajavan autoa tai käyttävän koneita lääkkeen vaikutusaikana. Glykopyrroniumbromidin anto voi aiheuttaa uneliaisuutta, näköhäiriöitä ja muita vaikutuksia, jotka heikentävät ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Potilaan ei pidä tehdä tällaisia toimia ennen kuin haittavaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisintä haittavaikutusta (suun kuivumista) esiintyy 100 %:lla potilaista.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän mukaan. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutustaulukko:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, angioedeema	Tuntematon
Hermosto	Uneliaisuus	Yleinen
	Sekavuus** Huimaus	Tuntematon
Silmät	Näköhäiriöt	Yleinen
Sydän	Takykardia, sydämentykytys ja arytmia	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus, keuhkoputkien eritteiden väheneminen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Huonovointisuus, oksentelu, ummetus	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsamishäiriö, virtsaumpi	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon

** Erityisesti iäkkäillä

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostuksen oireet ovat antikolinergisiä, sillä ne kuvastavat Glyronul-valmisteen farmakologista vaikutusta. Oireet ovat pääasiassa perifeerisiä, mutta vaikeammassa tapauksissa voi esiintyä myös sentraalisia oireita. Hermo-lihasliitoksen salpausta ja nikotiinireseptorien salpausta voi esiintyä.

Hoito:

Hoidon tulee olla oireenmukaista. Dialyysia ei suositella, koska lääkkeen pitoisuus plasmassa on pieni. Perifeerisiä antikolinergisiä vaikutuksia voidaan hoitaa antamalla potilaalle kvaternaarista ammoniumantikoliiniesteraasia, kuten neostigmiinia (joka ei läpäise veri-aivoestettä). Jos potilaalla on sentraalisia yliannostuksen oireita, hänelle tulee antaa neostigmiinin sijasta fysostigmiinia (joka läpäisee veri-aivoesteen).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: synteettiset antikolinergit, kvaternaariset ammoniumyhdisteet, ATC-koodi: A03AB02

Vaikutusmekanismi

Glykopyrrolaatti on antimuskariininen kvaternaarinen ammoniumyhdiste, joka estää muiden antikolinergisten lääkeaineiden tavoin asetyylikoliiniin vaikutusta postganglionisten kolinergisten hermojen hermottamissa rakenteissa ja sileässä lihaskudoksessa, jotka reagoivat asetyylikoliiniin mutta joissa ei ole kolinergista hermotusta. Näitä perifeerisiä kolinergisia reseptoreita on sileän lihaskudoksen autonomisissa vaikuttajasoluissa, sydänlihaksessa, sinussolmukkeessa, eteis-kammiosolmukkeessa, avorauhasissa ja jossakin määrin autonomisissa hermosoluissa. Näin ollen glykopyrrolaatti vähentää vapaan hapon määrää ja eritystä mahalaukussa ja hillitsee liiallista nielu-, henkitorvi- ja keuhkoputkieritystä. Glykopyrrolaatti kumoaa kolinergisten lääkkeiden, kuten koliinesterasain estäjien, aiheuttamat muskariinioireet (esim. liiallinen keuhkoputkierite, bronkospasmi, bradykardia ja suoliston hypermotiliteetti).

Glykopyrrolaatin erittäin polaarinen kvaternaarinen ammoniumryhmä rajoittaa lääkeaineen siirtymistä lipidikalvojen kuten veri-aivoesteen läpi, toisin kuin atropiinisulfaatti ja skopolamiinihydrobromidi. Nämä ovat ei-polaarisia tertiäarisä amiineja, jotka läpäisevät lipidiesteet helposti.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon antamisen jälkeen lääkeaineen pitoisuus seerumissa pienenee nopeasti, ja alle 10 % on havaittavissa seerumista 5 minuuttia annoksen antamisen jälkeen. Vaikutuksen kesto on noin 4 tuntia. Kun valmiste annetaan injektiona lihakseen, maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutin kuluessa ja vaikutus on suurimmillaan noin 30–45 minuutin kuluttua. Vagussalpaus kestää 2–3 tuntia ja syljeneritystä estävä vaikutus 7–8 tuntia. Imeytyminen on nopeampaa, kun glykopyrrooniumbromidi injisoidaan hartialihakseen, kuin jos se injisoidaan pakaralihakseen tai ulompaan reisilihakseen.

Jakautuminen

Glykopyrroonium ei läpäise veri-aivoestettä, ja aivo-selkäydinnesteen glykopyrrooniumbromidipitoisuus pysyy havaitsemisrajan alapuolella jopa tunnin ajan hoitoannoksen antamisen jälkeen.

Eliminaatio

Glykopyrrolaatti erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan, ulosteeseen tai sappeen. Laskimoon tai lihakseen annetusta glykopyrrooniumbromidista 50 % erittyy virtsaan 3 tunnissa, jos potilaalla ei ole uremiaa. Uremiapotilailla eliminaatio munuaisten kautta kestää huomattavasti pidempään. Merkittäviä määriä erittyy sappeen. 48 tunnissa 85 % on erittynyt virtsaan. Noin 80 % erittyneestä määrästä on muuttumatonta glykopyrrooniumbromidia tai sen aktiivisia metaboliitteja. Glykopyrrooniumbromidin puoliintumisaika on 75 minuuttia, mutta pitoisuuksia voi olla havaittavissa jopa 8 tuntia annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glykopyrrolaatin karsinogeenisuutta tai mutageenisuutta ei ole arvioitu pitkäkestoisissa eläinkokeissa.

Hedelmöitymisen ja vieroituksen aikaisen eloonjäännin havaittiin vähentyneen rotilla annosriippuvaisesti. Koirilla tehdyt kokeet viittaavat siihen, että tämä saattaa johtua siemennesteen erityksen vähenemisestä, jota oli havaittavissa suurilla glykopyrrolaattiannoksilla käytettäessä. Näiden löydösten merkitys ihmisille on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasiampullit, joissa 1 ml injektionestettä, 10 x 1 ml pakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sekoitetaan 9 mg/ml (0,9 %) isotonisen natriumkloridin, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksen tai 100 mg/ml (10 %) glukoosiliuoksen kanssa. Laimennetun liuoksen pH ei saa olla yli 6,0.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39415

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.07.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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 munhålan 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.

Pediatrik 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.

Pediatrik 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.

Pediatrik 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 bronkielsekretion	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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

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 ammoniumantikolinesteras, 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

Glykopyrroloniumbromid 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. Glykopyrroloniumbromid motverkar muskarina symtom (t.ex. bronkorré, bronkospasm, bradykardi och intestinal hypermotilitet) inducerade av kolinerga läkemedel såsom antikolinesteraser.

Den mycket polära kvartära ammoniumgruppen av glykopyrroloniumbromid 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. Glykopyrroloniumbromid absorberas snabbare om den injiceras i deltamuskeln än om den injiceras i gluteala muskler eller vastus lateralis.

Distribution

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

Eliminering

Glykopyrroloniumbromid utsöndras mestadels oförändrat i urin, faeces eller galla.

Efter intravenös eller intramuskulär administrering utsöndras 50 % av glykopyrroloniumbromid 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 glykopyrroloniumbromid eller dess aktiva metaboliter. Även om halveringstiden för glykopyrroloniumbromid 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 glykopyrroloniumbromid.

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 glykopyrroloniumbromid. 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 avsnitt 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

39415

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.07.2022