

15. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Glyronul, injektionsvæske, opløsning**

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

32461

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Glyronul

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder 0,2 mg glycopyrroniumbromid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Indeholder 9,0 mg natriumklorid per ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til beskyttelse mod perifere muskarine virkninger af kolinesterasehæmmere, der anvendes til revertering af residual neuromuskulær blokade forårsaget af ikke-depolariserende muskelafslappende midler.

Som et præoperativt antimuskarint middel til reduktion af trakeobronkial og pharyngeal spytsekretion samt reducering af syreindholdet i maven.

Som et præoperativt eller intraoperativt antimuskarint middel til reduktion eller forebyggelse af intraoperativ bradykardi.

Glyronul er indiceret til voksne, unge og børn fra 1 måned.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Præ-operativ anvendelse

*Voksne, unge over 12 år samt ældre*

0,2-0,4 mg (1-2 ml) intravenøst eller intramuskulært før induktion af anæstesi. Alternativt kan en dosis på 0,004-0,005 mg/kg op til maksimalt 0,4 mg anvendes. Højere doser kan medføre svær og langvarig mundtørhed.

*Pædiatrisk population (børn fra 1 måned op til 12 år)*

0,004 til 0,008 mg/kg op til maksimalt 0,2 mg intravenøst eller intramuskulært før induktion af anæstesi. Højere doser kan medføre svær og langvarig mundtørhed.

Intraoperativt brug

*Voksne, unge over 12 år samt ældre*

En enkeltdosis på 0,2 mg-0,4 mg givet som intravenøs injektion. Alternativt kan en enkeltdosis på 0,004 til 0,005 mg/kg op til maksimalt 0,4 mg anvendes. Denne dosis kan gentages, om nødvendigt.

*Pædiatrisk population (børn fra 1 måned op til 12 år)*

En enkeltdosis på 0,004-0,008 mg/kg op til maksimalt 0,2 mg givet som intravenøs injektion bør anvendes. Denne dosis kan gentages, om nødvendigt.

Revertering af residual ikke-depolariserende neuromuskulær blokade

*Voksne, unge over 12 år samt ældre*

0,2 mg (1 ml) intravenøst pr. 1 mg neostigmin eller tilsvarende dosis af pyridostigmin. Alternativt kan anvendes en dosis på 0,01-0,015 mg/kg intravenøst per 0,05 mg/kg neostigmin eller tilsvarende dosis pyridostigmin.

Glycopyrrolat injektion kan administreres samtidigt og i samme sprøjte som kolinesterasehæmmeren. Denne indgivelsesmåde giver bedre kardiovaskulær stabilitet.

*Pædiatrisk population (børn fra 1 måned op til 12 år)*

0,01 mg/kg intravenøst med 0,05 mg/kg neostigmin eller tilsvarende dosis pyridostigmin.

Glyronul kan administreres samtidigt og i samme sprøjte som kolinesterasehæmmeren. Denne indgivelsesmåde giver bedre kardiovaskulær stabilitet.

**Særlige populationer**

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført kliniske studier af patienter med nedsat leverfunktion. Der forventes ikke dosisjusteringer eller særlige overvejelser ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion, se pkt. 5.2.

Nedsat nyrefunktion

Reduktion af dosis bør overvejes hos patienter med nedsat nyrefunktion.

(se pkt. 4.4. og 5.2).

**Administration**

Glyronul er til intravenøs eller intramuskulær injektion.

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

Som for andre antimuskarine midler

* Snævervinklet glaukom
* myasthenia gravis (store doser kvaternære ammoniumforbindelser kan blokere nikotinreceptorerne)
* paralytisk ileus
* pylorus stenose
* prostatahypertrofi.

Kombinationer af kolinesterasehæmmere og antimuskarine midler såsom neostigmin og glycopyrronium bør undgås hos patienter med forlænget QT-interval (se pkt. 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med hypertension, arytmi, hjertelidelse og hyperthyreose da glycopyrrolat forårsager takykardi og det anbefales at måle patientens puls, hvis patienten rapporterer meget hurtig eller meget langsom hjerterytme.

Bør anvendes med forsigtighed til patienter med forøget temperatur, da glycopyrrolat hæmmer svedtendensen og det anbefales at måle temperaturen på fastsatte tidspunkter.

Bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, prostatahypertrofi, diarrè, ulcerativ colitis, parkinson og astma.

Patienter diagnosticeret med en eller flere af de nævnte lidelser, bør informeres om, at de skal lade lægen vide, hvis specifikke symptomer opstår.

Varigheden af effekten af glycopyrronium kan være forlænget hos patienter med nedsat nyrefunktion, da glycopyrrolat hovedsageligt udskilles uomdannet i urinen

(se pkt. 5.2). Justering af dosis kan være påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Antikolinære lægemidler kan forårsage ventrikulær arytmi ved anæstesi med cyclopropan. Dette kan undgåes ved at administrere Glyronul i lave doser (<0,1 mg).

Mange lægemidler har en antimuskarin effekt. Samtidig anvendelse af to eller flere af sådanne lægemidler kan øge bivirkninger som f.eks. tør mund, urinretention og forstoppelse. Samtidig brug kan også medføre konfusion hos ældre.

Antikolinergika kan forsinke absorption af andre lægemidler, der administreres samtidig.

Samtidig brug af antikolinergika med langsomt opløselige digoxin tabletter kan medføre forhøjet digoxin-niveau i serum.

Domperidon/metoclopramid: Gastrointestinal effekt antagoniseres.

Ketoconazol: Nedsat absorption af ketoconazol.

Levodopa: Absorption af levodopa kan nedsættes

Memantin: Virkningen forstærkes muligvis ved samtidig anvendelse.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af glycopyrroniumbromid til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Glyronul undgås under graviditet.

Amning

Glycopyrroniumbromid udskilles i human mælk, men der forventes ingen påvirkning af det ammede barn ved terapeutiske doser af Glyronul.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende glycopyrroniums påvirkning af human fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Glycopyrroniumbromid anvendes i anæstesi. Det forventes ikke, at patienter vil føre motorkøretøj eller betjene maskiner under indflydelse af lægemidlet. Administration af glycopyrroniumbromid kan forårsage sløvhed, synsforstyrrelser og andre bivirkninger, der svækker patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Disse aktiviteter bør ikke udføres, før patienten er kommet sig over disse bivirkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelige bivirkning (mundtørhed) optræder hos 100 %.

Bivirkninger listet efter systemorganklasse. Hyppighed defineres ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabuleret liste over bivirkninger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Immunsystemet | Hypersensitivitet  Angioødem | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Sløvhed  Konfusion \*\*, svimmelhed | Almindelig  Ikke kendt |
| Øjne | Synsforstyrrelser | Almindelig |
| Hjerte | Takykardi, palpitationer og ventrikulær arytmi | Almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Tilstoppet næse, reduceret bronkialsekretion | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Utilpashed, opkastning, forstoppelse | Ikke kendt |
| Nyrer- og urinveje | Vandladningsproblemer, urinretention | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Anafylaktisk reaktion | Ikke kendt |

\*\* Især hos ældre.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Symptomer på overdosering reflekterer den farmakologiske effekt af Glyronul og består derfor af antikolinerge symptomer. De fleste symptomer er især perifere, men i mere alvorlige tilfælde kan der forekomme centrale symptomer. Neuromuskulær blokering og blokering af nikotinreceptorer kan forekomme.

Behandling

Behandlingen bør være symptomatisk. På grund af lægemidlets lave plasmakoncentration anbefales dialyse ikke. Perifere antikolinerge bivirkninger kan behandles med en kvaternær ammonium antikolinerg ester såsom neostigmin (som ikke passerer blod/hjerne- barrieren).

I de tilfælde hvor der optræder symptomer på central overdosis, bør der i stedet for anvendelse af neostigmin administreres physostigmin (som passerer blod/hjerne- barrieren).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 03 AB 02. Syntetiske anticholinergica, kvaternære ammoniumforbindelser.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Glycopyrrolat er en antimuskarin kvaternær ammoniumforbindelse der som andre antikolinerge lægemidler hæmmer acetylkolins virkning på strukturer der innerveres af postganglionære kolinerge nerver, samt på glatte muskler der responderer på acetylkolin, men mangler kolinerg innervation.

Disse perifere kolinerge receptorer er til stede i de autonome effektorceller i glat muskulatur, hjertemuskulatur, sinoatrialknuden, atrioventrikulærknuden, eksokrine kirtler og i begrænset omfang i de autonome ganglier. Det begrænser hermed volumet og frigør syreindholdet i de gastriske sekreter og kontrollerer overdreven svælg-, luftrørs- og bronkial sekretion. Glycopyrrolat modvirker muskarine symptomer (f.eks. bronkorè, bronkospasme, bradykardi og intestinal hypermotilitet) induceret af kolinerge lægemidler såsom kolinesterasehæmmere.

Grundet glycopyrrolats meget polære kvarternære ammoniumforbindelse begrænses dets passage gennem lipide membraner, såsom blod/hjerne-barrieren, i modsætning til atropinsulfat og skopolaminhydrobromid der er ikke-polære tertiære aminer, som let trænger ind i lipide barrierer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter iv administration falder serumkoncentrationen hurtigt og mindre end 10 % findes i serum 5 minutter efter indgiven dosis. Effekten vedvarer cirka 4 timer.

Efter intramuskulær injektion opnås maksimal plasmakoncentration inden for 30 minutter og maksimal effekt intræder efter cirka 30-45 minutter. Vagusblokerende virkning varer 2‑3 timer, og den hæmmende effekt på spytsekretionen fortsætter i 7‑8 timer. Der er en hurtigere absorptionshastighed, når glycopyrroniumbromid indsprøjtes i deltoidmusklen, end hvis indsprøjtningen foretages i gluteal- eller vastus lateralismusklerne.

Fordeling

Glycopyrronium passerer ikke blod/hjerne-barrieren og cerebrospinalvæskeniveauer af glycopyrroniumbromid er under detektionsniveauet op til en time efter terapeutisk dosering.

Elimination

Glycopyrrolat udskilles hovedsageligt uforandret i urin, fæces eller galde.

Efter intravenøs eller intramuskulær administration er 50 % af glycopyrroniumbromid udskilt i urinen efter 3 timer hos ikke-uræmiske patienter. Renal elimination er betydeligt forlænget hos patienter med uræmi. Betydelige mængder udskilles i galden. 85 % udskilles i urinen i løbet af 48 timer. Ca. 80 % af den udskilte mængde er uomdannet glycopyrroniumbromid eller aktive metabolitter heraf. Selvom plasmahalveringstiden for glycopyrroniumbromid er inden for 75 minutter, kan målbare niveauer forblive i kroppen i op til 8 timer efter indgivelse.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført længerevarende studier i dyr til vurdering af det karcinogene eller mutagene potentiale af glycopyrrolat.

Dosisrelateret faldende konceptions- og overlevelsesrate ved afvænning blev observeret i rotter. Studier i hunde tyder på, at den nedsatte konceptionsrate kan skyldes en reduceret sædsekretion, som er evident ved høje doser af glycopyrrolat. Den kliniske humane relevans af disse resultater er uklar.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre

Vand

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført

under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 48 timer ved 25 ºC.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre opløsning af produktet er sket under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsbetingelser efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Glasampul med 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser: 10×1 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Skal blandes med isotonisk natriumklorid, 5 % eller 10 % glucose opløsning.

pH må ikke overstige 6,0 i den fortyndede opløsning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65991

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-