

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Glycopyrronium Martindale 200 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 200 mikrogram (0,2 mg) glykopyrroniumbromid.

3 ml innehåller 600 mikrogram (0,6mg) glykopyrroniumbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH 2,0-3,0

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Används preoperativt då läkemedlets antimuskarina effekter minskar salivsekretion i munhåla, luftrör och svalg.

Preoperativt eller under operation för att minska eller förhindra intraoperativ bradykardi som förknippas med användning av suxametonium eller beror på kardiella vagala reflexer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Glykopyrroniumbromid är en steril injektionslösning avsedd för intravenös eller intramuskulär användning.

Premedicinering:

Vuxna, ungdomar över 12 år och äldre:

200 till 400 mikrogram (0,2 mg till 0,4 mg) intravenöst eller intramuskulärt före induktion av anestesi. Alternativt kan en dos på 4 till 5 mikrogram/kg (0,004 till 0,005 mg/kg) upp till maximalt 400 mikrogram (0,4 mg) användas. Större doser kan orsaka långvarig och besvärande muntorrhet som kan vara obehaglig för patienten.

När Glycopyrronium Martindale ges intramuskulärt bör det administreras 30-60 minuter före inledandet av anestesi.

Pediatrisk population: (1 månad till 12 år)

4 till 8 mikrogram/kg (0,004 till 0,008 mg/kg) upp till maximalt 200 mikrogram (0,2 mg) intravenöst eller intramuskulärt före induktion av anestesi. Större doser kan orsaka långvarig och besvärande muntorrhet som kan vara obehaglig för patienten.

Intraoperativ användning:

Vuxna, ungdomar över 12 år och äldre:

En engångsdos på 200 till 400 mikrogram (0,2 till 0,4 mg) som intravenös injektion. Alternativt kan en engångsdos på 4 till 5 mikrogram/kg (0,004 till 0,005 mg/kg) upp till maximalt 400 mikrogram (0,4 mg) användas. Dosen kan upprepas vid behov.

Pediatrisk population: (1 månad till 12 år)

En engångsdos på 200 mikrogram (0,2 mg) som intravenös injektion. Alternativt kan en engångsdos på 4 till 8 mikrogram/kg (0,004 till 0,008 mg/kg) upp till maximalt 200 mikrogram (0,2 mg) användas. Dosen kan upprepas vid behov.

Reversering av kvarvarande icke-depolariserande neuromuskulär blockad:

Vuxna, ungdomar över 12 år och äldre:

200 mikrogram (0,2 mg) intravenöst per 1 000 mikrogram (1 mg) neostigmin eller motsvarande dos pyridostigmin. Alternativt en dos på 10 till 15 mikrogram/kg (0,01 till 0,015 mg/kg) intravenöst med 50 mikrogram/kg (0,05 mg/kg) neostigmin eller motsvarande dos pyridostigmin.

Glykopyrroniumbromid kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det administreringssättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Pediatrisk population: (1 månad till 12 år)

10 mikrogram (0,01 mg/kg) intravenöst med 50 mikrogram (0,05 mg) neostigmin eller motsvarande dos pyridostigmin. Glykopyrroniumbromid kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det administreringssättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Nedsatt njurfunktion

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

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.

4.4 Varningar och försiktighet

Antimuskariner ska användas med försiktighet (pga ökad risk för biverkningar) hos patienter med Down's syndrom, samt hos barn och äldre.

Läkemedlet ska också användas med försiktighet till patienter med gastroesofageal refluxsjukdom, diarré, ulcerös kolit, akut hjärtinfarkt, tyreotoxikos, hypertoni, hjärtsvikt, tillstånd förknippade med takykardi (inkluderande hyperthyreos, hjärtinsufficiens samt hjärtkirurgi) detta pga den snabbare hjärtrytm som administrering av läkemedlet kan ge.

Läkemedlet ska även användas med försiktighet hos patienter med kranskärslssjukdom, hjärtarytmier, feber (då läkemedlet hämmar svettning), samt vid graviditet och amning.

Glykopyrronium hämmar svettning och patienter med förhöjd kroppstemperatur (särskilt barn) ska observeras noga.

Upprepade eller stora doser av glykopyrronium ska undvikas hos patienter med uremi, pga förlängd renal utsöndring.

Antikolinergika kan orsaka ventrikulära arytmier vid administrering under inhalationsanestesi, speciellt tillsammans med halogenerade kolväten.

Till skillnad från atropin är glykopyrroniumbromid en kvartär ammoniumförening och passerar inte blod-hjärnbarriären. Det är därför mindre sannolikt att det orsakar postoperativ förvirring som är ett särskilt problem hos äldre patienter. Jämfört med atropin har glykopyrroniumbromid mindre kardiovaskulära och okulära effekter.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23mg) per dos, och är väsentligen ”natrium fritt”.

Effekten hos Glycopyrronium Martindale kan vara förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom glykopyrrolat utsöndras i urinen, till största delen i oförändrat skick. Dosjustering kan behövas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Detta läkemedel kan förstärka den takykardi som sympatomimetika ger.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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 mediciner som ges samtidigt.

Samtidig administrering av antikolinergika och kortikosteroider kan leda till förhöjt intraokulärt tryck.

Samtidig användning av antikolinerga medel och digoxintabletter som löses upp långsamt, kan leda till att digoxinnivåerna blir högre i serum.

Ritodrine: takykardi

Ökade antimuskarina biverkningar: amantidin, tricykliska, antidepressiva, antihistaminer, klozapin, disopyramid, MAO-hämmare, nefopam, petidin, fentiazin (ökade antimuskarina biverkningar av fentiaziner men minskad plasmakoncentration).

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.

Nitrater: Effekten av sublinguallt intagna nitrater kan bli sämre (svårigheter att lösa upp tabletten under tungan pga torr mun)

Parasympatomimetika: motverkande effekt

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns inga data från användande av glykopyrroniumbromid hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende glykopyrroniumbromid är otillräckliga för reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Användning av glykopyrroniumbromid rekommenderas inte under graviditet.

Amning:

Det är okänt om glykopyrronium utsöndras i bröstmjolk. Användning av glykopyrronium till ammande kvinnor bör bara övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan är större än den eventuella risken för barnet.

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. Systemisk administrering av antimuskarin kan dock ge suddig syn, yrsel och andra effekter som gör att patientens förmåga att utföra avancerade aktiviteter som exempelvis bilkörning blir försämrade. Dessa aktiviteter ska inte utföras förrän patientens syn eller balans är helt återställd.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av antimuskariner som glykopyrroniumbromid är i grunden en förlängning av dess fundamentala farmakologiska effekter.

Biverkningar redovisas nedan enligt organklass.

Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Biverkan	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet, angioödem	Ingen känd frekvens
Mag-tarmkanalen	Muntorrhet	Mycket vanligt
	Illamående Kräkningar Förstoppning	Ingen känd frekvens
Njur och urinvägar	Urinretention	Vanligt-mycket vanlig
	Miktionsproblem Urinträngning	Ingen känd frekvens
Nervsystemet	Dåsighet	Vanligt-mycket Vanlig
	Förvirring** Yrsel	Ingen känd frekvens
Organklass	Biverkan	Frekvens
Ögon	Synstörningar	Vanligt– mycket vanligt
	Trångvinkelglaukom	Mycket sällsynt
	Akommodationsstörningar	Ingen känd frekvens
	Ljuskänslighet	
Hjärtat	Takykardi, palpitationer, och arytmier	Vanlig – mycket vanligt
	Övergående bradykardi	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hämmad bronkialsekretion	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Rodnad Torr hud Anhidros	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

Symptom

Eftersom glykopyrroniumbromid är en kvartär ammoniumförening är symtomen på överdosering perifera snarare än centrala till sin natur.

Behandling

För att motverka perifera antikolinerga effekter kan en kolinesterashämmare, som är en kvartär ammoniumförening, t.ex. neostigminmetilsulfat ges i en dos på 1 000 mikrogram (1,0 mg) för varje 1 000 mikrogram (1,0 mg) glykopyrroniumbromid som har administrerats parenteralt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Syntetiska antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar, ATC-kod: A03A B02

Glykopyrroniumbromid är en kvartär ammonium antimuskarin med perifera effekter liknande atropins effekter. Det används på liknande sätt som atropin inom anestesi.

Som premedicinering innan generell anestesi minskar det risken för vagal hämning av hjärtat och minskar saliv- och bronkialsekretion.

Under operation kan det ges för att minska bradykardi och hypotension orsakat av läkemedel som suxameton, halotan eller propofol.

Glykopyrroniumbromid kan användas före, eller tillsammans med, antikolinesteraser som neostigmin för att förhindra dess muskarina biverkningar.

Antimuskarina läkemedel hämmar acetylcolin kompetitivt i muskarina receptorer hos effektorceller som är innerverade av parasympatiska (postganglionära, kolinerga) nerver. De är också inhibitorer av acetylcolins verkan på glatt muskulatur som saknar kolinerg innervation.

Perifera antimuskarina effekter som inträffar när dosen ökar är: minskad salivsekretion, minskad sekretion från bronker och svettkörtlar, dilation av pupillerna (mydriasis), förlamning av ögats ackommodationsförmåga (cykloplegi), ökad hjärtrytm, hämning av miktions och reduktion av gastrointestinal tonus samt hämning av magsyrautsöndring.

Kvartära ammoniumföreningar är inte särskilt fettlösliga och passar inte lätt lipidmembran som blod-hjärnbarriären. Den centrala effekten är försumbar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering börjar läkemedlet verka inom en minut, den maximala effekten kommer efter ca 5 minuter.

Efter intramuskulär injektion uppnås maximal plasma koncentration inom 30 minuter och effekt inträder. Maximal effekt uppnås efter ungefär 30-45 minuter, 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

Glykopyrroniumbromid går inte att detektera i cerebrospinalvätska upp till en timme efter att terapeutisk dos har administrerats.

Elimination

Efter intravenös eller intramuskulär administrering utsöndras 50% av Glykopyrroniumbromid i urinen inom 3 timmar hos personer som inte har uremi. Renal elimination är väsentligt förlängd hos patienter med uremi. Viss mängd utsöndras via gallan. Efter 48 timmar så har 85% utsöndrats i urinen. Ungefär 80% av den utsöndrade mängden är oförändrat Glykopyrroniumbromid eller aktiva metaboliter. Trots att halveringstiden för Glykopyrroniumbromid, avseende eliminering från plasma, är inom 75 minuter, så kan kvantifierbara nivåer finnas kvar 8 timmar efter administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier avseende akut toxicitet och toxicitet vid upprepade doser visar inga relevanta effekter av Glykopyrroniumbromid utöver de som redan beskrivits i andra avsnitt av produktresumén.

Reproduktionstoxicitet hos Glykopyrroniumbromid har karaktäriserats otillräckligt i djurstudier. Data från rått och musstudier visar inga teratogena effekter. Minskade konceptionsfrekvenser och överlevnad vid avvänjning observerads 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

Saltsyra (för pH-justering)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Glykopyrroniumbromid Martindale är fysikaliskt inkompatibel med följande läkemedel, som vanligtvis används vid anestesi:
Diazepam, dimenhydrinat, metohexitonnatrium, pentazocin, pentobarbitalnatrium, tiopentalnatrium.

Detta läkemedel får inte blandas med något annat läkemedel än de som nämns i sektion 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Ska användas omedelbart efter öppnande och överblivet innehåll ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av glas (av typ I).

10 x1 ml ampuller eller 10x3 ml ampuller förpackade i kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Överblivet innehåll ska kasseras.

Glykopyrroniumbromid Martindale har visat fysikaliskt kompatibilitet med följande läkemedel som vanligtvis används vid anestesi:

Butorfanol, lorazepam, droperidol och fentanylcitrat, levorfanoltartrat, petidinhydroklorid, morfinsulfat, neostigmin, prometazin och pyridostigmin.

Överblivet läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ethypharm
194 Bureaux de la Colline
Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56959

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-04-20/2023-02-15

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-27