

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Glykopyrroniumbromid Accord 200 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 200 mikrogram glykopyrroniumbromid.

3 ml innehåller 600 mikrogram glykopyrroniumbromid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Innehåller 3,5 mg (0,15 mmol) natrium 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

1. För att förhindra perifera muskarinlika effekter av kolinesterashämmare, t.ex. neostigmin och pyridostigmin, som används för reversering av kvarvarande neuromuskulär blockad av icke-depolariserande muskelavslappningsmedel.
2. Preoperativt för att minska salivsekretion i munhåla, luftrör och svalg och för att minska surhetsgraden på innehållet i magsäcken.
3. Preoperativt eller under operation för att minska eller förhindra intraoperativ bradykardi som förknippas med användning av suxametonium eller beror på kardiella vagala reflexer.

Glykopyrroniumbromid Accord är indicerat till vuxna, ungdomar och barn från och med 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Premedicinering:

Vuxna 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 en långvarig och besvärande muntorrhet som kan vara obehaglig för patienten.

Pediatrik population:

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 en långvarig och besvärande muntorrhet som kan vara obehaglig för patienten.

Intraoperativ användning:

Vuxna och äldre:

En engångsdos på 200 till 400 mikrogram (0,2 till 0,4 mg) som intravenös injektion ska användas. 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. Den här dosen kan upprepas vid behov.

Pediatrik population:

En engångsdos på 200 mikrogram (0,2 mg) som intravenös injektion ska användas. 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. Den här dosen kan upprepas vid behov.

Reversering av kvarvarande icke-depolariserande neuromuskulär blockad:

Vuxna 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 här administreringssättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Pediatrik population:

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 här administreringssättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt:

Glykopyrroniumbromid är avsett för intravenös eller intramuskulär injektion.

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 har visat sig blockera ändplattan på nikotinreceptorer), 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 bör användas med försiktighet (på grund av ökad risk för biverkningar) vid Downs syndrom, till barn och till äldre.

Används med försiktighet till patienter med kranskärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt, hjärtarytmier, hypertoni, tyreotoxikos och tillstånd som kännetecknas av takykardi (inklusive hypertyreoidism,

hjärtinsufficiens, hjärtkirurgi) på grund av den ökade hjärtfrekvens som uppkommer vid administrering av antikolinergika.

Det ska användas med försiktighet till patienter med gastroesofageal refluxsjukdom, diarré, ulcerös kolit och akut hjärtinfarkt.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med feber (särskilt barn) på grund av hämning av svettning.

Det är känt att administrering av antikolinergika under inhalationsanestesi kan orsaka ventrikulära arytmier, speciellt tillsammans med halogenerade kolväten.

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

Varaktigheten av effekten av Glykopyrroniumbromid Accord kan vara förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion eftersom glykopyrrolat oftast utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel. Dosjustering kan behövas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). På grund av förlängd eliminering via njurarna ska upprepade eller stora doser av glykopyrronium undvikas hos patienter med uremi.

Natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 2 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 såsom 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 administrering av antikolinergika och kortikosteroider kan resultera i förhöjt intraokulärt tryck.

Samtidig användning av antikolinergika med digoxintabletter som löses upp långsamt kan orsaka förhöjda halter av digoxin i serum.

Det finns en ökad risk för antimuskarina biverkningar hos patienter som tar läkemedel med antimuskarina effekter, t.ex. antihistaminer, disopyramid, MAO-hämmare, petidin, fenotiaziner (antimuskarina biverkningar av fenotiaziner ökar men plasmakoncentrationen sänks), amantadin, klopazepam, tricykliska antidepressiva medel och nefopam.

Injektionen kan öka den takykardiska effekten av sympatomimetiska läkemedel.

Ritodrin: samtidig användning av glykopyrronium med ritodrin kan orsaka takykardi.

Domperidon/Metoklopramid: samtidig användning av glykopyrronium med domperidon/metoklopramid kan ha antagonistisk effekt på gastrointestinal aktivitet.

Ketokonazol: samtidig användning av glykopyrronium med ketokonazol kan leda till minskad absorption av ketokonazol

Levodopa: samtidig användning av glykopyrronium med levodopa kan eventuellt minska absorptionen av levodopa.

Memantin: samtidig användning av glykopyrronium med memantin kan leda till förstärkta effekter.

Nitrater: samtidig användning av glykopyrronium med nitrater kan leda till minskad effekt av sublinguala nitrater (löses inte upp under tungan på grund av muntorrhet).

Parasympatomimetika: samtidig användning av glykopyrronium med parasympatomimetika kan ha antagonistisk effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vid användning enligt indikation har djurstudier (se avsnitt 5.3) mycket begränsad relevans. Användning vid human graviditet har inte utvärderats systemiskt. Läkemedlet får bara användas vid graviditet om det anses vara nödvändigt.

Amning

Det är okänt om glykopyrroniumbromid utsöndras i bröstmjölk. Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades dock i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). Användning av glykopyrroniumbromid 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 rörande effekterna av glykopyrroniumbromid på fertilitet hos män och kvinnor. För icke-kliniska studier se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glykopyrrolat har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter förväntas inte framföra fordon under dess påverkan. Systemisk administrering av antimuskariner kan dock orsaka dimsyn, yrsel och andra effekter som kan påverka en patients förmåga att utföra kvalificerade uppgifter såsom att köra bil. Patienter ska inte köra bil eller använda tunga maskiner om det inte är påvisat att läkemedlet inte påverkar psykisk eller fysisk funktionsförmåga.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av antimuskariner såsom glykopyrroniumbromid kan i huvudsak tillskrivas de underliggande farmakologiska effekterna.

Tabell över biverkningar

Biverkningar (tabell 1) är indelade under frekvensrubriker, med den vanligaste först, och enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har rapporterats med glykopyrroniumbromid eller andra antimuskariner:

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet Angioödem	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi Övergående bradykardi*	Ingen känd frekvens

	Palpitationer Arytmier	
Ögon	Synstörningar Störningar av ögats ackommodationsförmåga Fotofobi Trångvinkelglaukom	Ingen känd frekvens Mycket sällsynt
Magtarmkanalen	Muntorrhet Förstoppning Illamående Kräkningar	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet Förvirring** Yrsel	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Miktionssvårigheter Miktionssträngningar Urinretention	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Retention av bronkialsekret	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hämning av svettning Hudrodnad Torr hud	Ingen känd frekvens

* Följt av takykardi, palpitationer och arytmier

** Särskilt 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 via adress nedan:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

För att bekämpa perifera antikolinerga effekter kan en kolinesterashämmare som är en kvartär ammoniumförening, t.ex. neostigminmetylsulfat, ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Liksom andra antikolinergika hämmar det effekten av acetylkinolin på strukturer som innerveras av postganglionära kolinerga nerver och på glatt muskulatur som svarar på acetylkinolin men saknar kolinerg innervation. Dessa perifera kolinerga receptorer finns i de autonoma effektorcellerna i glatt muskulatur, hjärtmuskulatur, sinusknutan, AV-knuta, exokrina körtlar och i begränsad omfattning i de autonoma ganglierna. Det minskar således volym och sekretioner av fri syra i magsäcken och kontrollerar kraftiga faryngeala, trakeala och bronkiella sekretioner. Glykopyrrolat motverkar muskarina symtom (t.ex. bronkorré, bronkospasm, bradykardi och hypermotilitet i tarmen) som induceras av kolinerga läkemedel som kolinesterashämmare.

Den mycket polära kvartära ammoniumgruppen hos glykopyrrolat begränsar dess passage över lipidmembran, t.ex. blod-hjärnbarriären, till skillnad från atropinsulfat och skopolaminhydrobromid, som är opolära tertiära aminer som enkelt passerar lipidbarriärer.

Injektion av glykopyrroniumbromid har med framgång använts som ett tillägg för reversering med neostigmin när atropin har använts som preoperativt antikolinergikum.

Användning av injektion av glykopyrroniumbromid som ett tillägg för reversering med neostigmin av icke-depolariserande muskelavslappningsmedel förknippas med mindre initial takykardi och bättre skydd mot kolinerga effekter av neostigmin jämfört med reversering med en blandning av neostigmin och atropin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid intravenös injektion ses i allmänhet effekt inom en minut. Maximala effekter uppkommer 30 till 45 minuter efter intramuskulär administrering. Vagala blockerande effekter kvarstår i 2 till 3 timmar och muntorrhet kvarstår upp till 7 timmar; perioder som är längre än för atropin.

Distribution

Glykopyrrolat distribueras och/eller utsöndras snabbt efter intravenös administrering.

Eliminering

Efter antingen intravenös eller intramuskulär administrering utsöndras 50 % av glykopyrroniumbromid i urinen på 3 timmar hos individer utan uremi; eliminering via njurarna är betydligt förlängd hos patienter med uremi (se avsnitt 4.2 och 4.4). Märkbare mängder utsöndras i gallan. På 48 timmar har 85 % utsöndrats till urinen. Cirka 80 % av den utsöndrade mängden är oförändrad glykopyrroniumbromid eller aktiva metaboliter. Den terminala elimineringsfasen är relativt långsam och kvantifierbara plasmanivåer kvarstår upp till 8 timmar efter administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi

Akut toxicitet av glykopyrrolat har studerats på möss och råttor. Efter intraperitoneal administrering uppskattades LD50 till 107 mg/kg i möss och 196 mg/kg i råttor. Efter oral administrering uppskattades LD50 till 1 150 mg/kg i råttor. Kronisk oral administrering av doser på 4, 16 och 64 mg/kg i upp till 27 veckor till hundar ledde till mydriasis, cykloplegi, xerostomi, emes, tillfällig lakrimation, skleral injektion och rinorré. Inga förändringar av organvikt noterades och histopatologi visade inga läkemedelsrelaterade förändringar.

Teratogenicitet

Även om reproduktionsstudier på råtta och kanin inte visade några teratogena effekter av glykopyrrolat.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Säkerhet vid human graviditet och amning inte fastställts. Minskade konceptionsfrekvenser och överlevnad vid avvänjning observerades på ett dosrelaterat sätt hos råtta. Studier på hund tyder på att

detta kan bero på en minskad spermasekretion, vilket är tydligt vid höga doser av glykopyrrolat. Signifikansen av detta för människa är inte fastställd.

Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades i mjölk hos lakterande råttor och nådde koncentrationer som var 10 gånger högre i mjölken än i blodet hos moderdjuret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Injektion av glykopyrroniumbromid har visat sig vara fysikaliskt inkompatibel med följande preparat som vanligtvis används vid anestesi: diazepam, dimenhydrinat, metohexitonnatrium, pentazocin, pentobarbitalnatrium, tiopentalnatrium.

6.3 Hållbarhet

2 år

Används omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ 1-glas, 1 ml och 3 ml.

Förpackningsstorlekar: 5 x 1 ml ampuller, 10 x 1 ml ampuller, 10 x 3 ml eller 3 x 3 ml ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Allt kvarvarande innehåll ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel ska administreras direkt utan beredning med någon spädningsvätska.

Injektion av glykopyrroniumbromid har visat sig vara fysikaliskt kompatibel med följande preparat som vanligtvis används vid anestesi: butorfanol, lorazepam, droperidol och fentanylcitrat, levorfanoltartrat, petidinhydroklorid, morfinsulfat, neostigmin, prometazin och pyridostigmin.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 52003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-11-05

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-09-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-18