

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glycopyrronium Martindale 200 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektionestettä sisältää 200 mikrogrammaa (0,2 mg) glykopyrroniumbromidia.

3 ml injektionestettä sisältää 600 mikrogrammaa (0,6 mg) glykopyrroniumbromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos

pH 2,0–3,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antikoliiniesteraasien, kuten neostigmiinin, perifeerisiltä muskariinivaikutuksilta suojaamiseen, kun antikoliiniesteraaseja on käytetty ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien aiheuttaman hermo-lihasliitoksen jäännössalpausten kumoamiseen.

Ennen leikkausta annettavana antimuskariinisena lääkeaineena syljenerityksen ja henkitorvi-, keuhkoputki- ja nielueritteiden vähentämiseksi.

Ennen leikkausta ja leikkauksen aikana annettavana antimuskariinisena lääkeaineena vaimentamaan tai estämään suksametonin käyttöön liittyvää tai sydämen vagusheijasteesta johtuvaa bradykardiaa leikkauksen aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Glykopyrroniumbromidi-injektioneste on steriili liuos, joka annetaan laskimoon tai lihakseen.

Esilääkitys

Aikuiset, yli 12-vuotiaat nuoret ja iäkkäät potilaat:

200–400 mikrogrammaa (0,2–0,4 mg) laskimoon tai lihakseen ennen anestesian induktiota.

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa annos 4–5 mikrogrammaa/kg (0,004–0,005 mg/kg), enintään annokseen 400 mikrogrammaa (0,4 mg) saakka. Suuremmista annoksista saattaa aiheutua voimakas ja pitkäkestoinen syljenerityksen estävä vaikutus, joka voi olla potilaalle epämiellyttävä.

Lihakseen annettaessa Glycopyrronium Martindale pitää antaa 30–60 minuuttia ennen anestesian induktiota.

Pediatriset potilaat (iältään 1 kk – 12 vuotta):

4–8 mikrogrammaa/kg (0,004–0,008 mg/kg), enintään annokseen 200 mikrogrammaa (0,2 mg) saakka laskimoon tai lihakseen ennen anestesian induktiota. Suuremmista annoksista saattaa aiheutua voimakas ja pitkäkestoinen syljenerityksen estävä vaikutus, joka voi olla potilaalle epämiellyttävä.

Käyttö leikkauksen aikana

Aikuiset, yli 12-vuotiaat nuoret ja iäkkäät potilaat:

Kerta-annos 200–400 mikrogrammaa (0,2–0,4 mg) injektiona laskimoon. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa kerta-annos 4–5 mikrogrammaa/kg (0,004–0,005 mg/kg), enintään annokseen 400 mikrogrammaa (0,4 mg) saakka. Tarvittaessa voidaan antaa uusi annos.

Pediatriset potilaat (iältään 1 kk – 12 vuotta):

Kerta-annos 200 mikrogrammaa (0,2 mg) injektiona laskimoon. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa laskimoon kerta-annos 4–8 mikrogrammaa/kg (0,004–0,008 mg/kg), enintään annokseen 200 mikrogrammaa (0,2 mg) saakka. Tarvittaessa voidaan antaa uusi annos.

Hermo-lihasliitoksen ei-depolarisoivan jäännössalpauksen kumoaminen

Aikuiset, yli 12-vuotiaat nuoret ja iäkkäät potilaat:

200 mikrogrammaa (0,2 mg) laskimoon 1000 mikrogrammaa (1 mg) neostigmiinia kohden. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa annos 10–15 mikrogrammaa/kg (0,01–0,015 mg/kg) laskimoon neostigmiiniannoksen 50 mikrogrammaa/kg (0,05 mg/kg) tai vastaavan pyridostigmiiniannoksen kanssa. Glykopyrioniumbromidi-injektioneste voidaan antaa samanaikaisesti antikoliinesteriaasin kanssa samalla ruiskulla, koska tällä antotavalla kardiovaskulaarista stabiilisuutta koskevat tulokset ovat paremmat.

Pediatriset potilaat (iältään 1 kk – 12 vuotta):

10 mikrogrammaa/kg (0,01 mg) laskimoon neostigmiiniannoksen 50 mikrogrammaa/kg (0,05 mg/kg) tai vastaavan pyridostigmiiniannoksen kanssa. Glykopyrioniumbromidi-injektioneste voidaan antaa samanaikaisesti antikoliinesteriaasin kanssa samalla ruiskulla, koska tällä antotavalla kardiovaskulaarista stabiilisuutta koskevat tulokset ovat paremmat.

Munuaisten vajaatoiminta

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys glykopyrioniumbromidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Muiden antimuskariinien tavoin: ahdaskulmaglaukooma, myasthenia gravis (kvaternaaristen ammoniumyhdisteiden suurten annosten on osoitettu salpaavan päätelevyn nikotiinireseptoreja), paralyyttinen ileus, mahanportin ahtauma, eturauhasen liikakasvu.

Jos potilaan QT-aika on pidentynyt, antikoliinesteriaasien ja antimuskariinien yhdistelmiä, kuten neostigmiinin ja glykopyrionin yhdistelmää, pitää välttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Antimuskariineja pitää käyttää varoen potilaille, joilla on Downin oireyhtymä, lapsille ja iäkkäille (koska haittavaikutusten riski on tavanomaista suurempi).

Antimuskariinien käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on gastroesofageaalinen refluksitauti, ripuli, haavainen kolitti, akuutti sydäninfarkti, tyreotoksikoosi, hypertensio, kongestiivinen sydämen

vajaatoiminta tai sairaus, jolle on tyypillistä takykardia (mukaan lukien hypertyreoosi, sydämen vajaatoiminta, sydänleikkaus), koska tällaisten valmisteiden anto tihentää sydämen sykettä, samoin kuin jos potilaalla on sepelvaltimotauti tai sydämen rytmihäiriöitä, kuumetta (hikoilun estymisen vuoksi) tai jos potilas on raskaana tai imettää. Glykopyrroni estää hikoilua, joten jos potilaan (etenkin lapsen) kehon lämpötila on kohonnut, häntä on seurattava tarkoin.

Toistuvien tai suurten glykopyrroniannosten antamista uremiapotilaille pitää välttää, koska eliminaatio munuaisten kautta on hidastunut. Jos antikolinergisia lääkkeitä annetaan inhalaatioanestesian aikana, etenkin halogenoitujen hillivetyjen käytön yhteydessä, ne voivat aiheuttaa kammioperäisiä rytmihäiriöitä.

Glykopyrrooniumbromidi on atropiinista poiketen kvaternaarinen ammoniumyhdiste eikä se läpäise veriaivoestettä. Siksi leikkauksen jälkeinen sekavuus on sen käytössä epätodennäköisempää; leikkauksen jälkeinen sekavuus on etenkin äkkäillä potilailla erityinen huolenaihe. Glykopyrroonin liittyy atropiiniin verrattuna vähemmän kardiovaskulaarisia ja silmiin kohdistuvia vaikutuksia.

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

Glykopyrroonium Martindale -injektionesteen vaikutuksen kesto voi olla pitempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä glykopyrroolaatti erittyy muuttumattomana pääasiassa virtsaan. Annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Injektioneste voi lisätä sympatomimeettisten lääkevalmisteiden takykardiaa aiheuttavaa vaikutusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monilla lääkkeillä on antimuskariniivaikutuksia. Kahden tai useamman tällaisen lääkkeen samanaikainen käyttö voi lisätä haittavaikutuksia, kuten suun kuivumista, virtsaumpea ja ummetusta. Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa äkkäille myös sekavuutta.

Antikolinergiset lääkeaineet voivat hidastaa muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden imeytymistä.

Antikolinergien ja kortikosteroidien samanaikaisesta annosta voi aiheutua silmänpaineen kohoamista.

Antikolinergisten lääkeaineiden ja hitaasti liukenevien digoksiinitablettien samanaikainen käyttö voi suurentaa digoksiinipitoisuutta seerumissa.

Ritodriini: takykardia.

Lisääntyneet antimuskariniiset haittavaikutukset: amantadiini, trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, klotsapiini, disopyramidi, MAO:n estäjät, nefopaami, petidiini, fentiatsiinit (fentiatsiinien antimuskariniiset haittavaikutukset lisääntyvät, mutta pitoisuudet plasmassa pienenevät).

Domperidoni/metoklopramidi: antagonistinen vaikutus maha-suolikanavan aktiivisuuteen.

Ketokonatsoli: ketokonatsolin vähentynyt imeytyminen.

Levodopa: levodopan mahdollisesti vähentynyt imeytyminen.

Memantiini: memantiini voi tehostaa vaikutuksia.

Nitraatit: kielen alle annettavien nitraattien mahdollisesti vähentynyt vaikutus (kielen alle annettu valmiste ei liukene suun kuivuuden vuoksi).

Parasympatomimeetit: vaikutuksen kumoutuminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Glycopyrronium Martindale -injektionesteen käytöstä raskaana oleville naisille. Glycopyrroniumbromidilla ei ole tehty riittävä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Glycopyrronium Martindale -injektionesteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö glykopyrroni ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai jätetäänkö Glycopyrronium Martindale -injektioneste antamatta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Glycopyrroniumbromidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Glycopyrroniumbromidia 200 mikrogrammaa/ml sisältävää injektionestettä annetaan anestesian yhteydessä. On oletettavaa, että potilaat eivät sen vaikutusaikana aja ajoneuvoa eivätkä käytä koneita. Antimuskariniinien systeeminen anto voi kuitenkin aiheuttaa näön sumenemista, huimausta ja muita vaikutuksia, jotka voivat heikentää potilaan kykyä suoriutua tarkkuutta vaativista toimista, kuten ajoneuvon ajamisesta. Tällaisiin toimiin ei saa ryhtyä ennen kuin näkökyvyn akkommodaatiohäiriöt tai tasapaino ovat korjautuneet.

4.8 Haittavaikutukset

Antimuskariniinien, kuten glycopyrroniumbromidin, sivuvaikutuksia ovat lähinnä keskeisten farmakologisten vaikutusten pitkittyminen.

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmittäin. Esintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($> 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Haittavaikutustaulukko:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esintymistiheys
Immuunijärjestelmä	ylherkkyys angioedeema	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen	Hyvin yleinen
	ummetus pahoinvointi oksentelu	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	virtsaumpi	Yleinen – hyvin yleinen
	virtsaamispakko virtsaamishäiriö	Tuntematon
Hermosto	uneliaisuus	Yleinen – hyvin yleinen
	sekavuus** huimaus	Tuntematon
Silmät	näköhäiriöt	Yleinen – hyvin yleinen

	ahdaskulmaglaukooma	Hyvin harvinainen
	akkommodaatiohäiriö valonarkuus	Tuntematon
Sydän	takykardia, sydämentykytys ja rytmihäiriöt	Yleinen – hyvin yleinen
	ohimenevä bradykardia	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	vähentyneet keuhkoputkien eritteet	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	(kasvojen) punoitus ihon kuivuminen hikoilun estyminen	Tuntematon

** etenkin iäkkäillä

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Glykopyrroni on kvaternaarinen ammoniumyhdiste, joten yliannoksen oireet ovat luonteeltaan pikenminkin perifeerisiä kuin sentraalisia.

Hoito

Glykopyrronin perifeeristen antikolinergisten vaikutusten kumoamiseksi voidaan antaa kvaternaarista ammoniumantikoliiniesteraasia, kuten neostigmiinimetyylisulfaattia, annoksena 1000 mikrogrammaa (1,0 mg) kutakin parenteraalisesti annetuksi tiedettyä 1000 mikrogrammaa (1,0 mg) glykopyrroniumbromidia kohden.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Glykopyrroniumbromidi (ATC-koodi: A03AB02) on antimuskariininen kvaternaarinen ammoniumyhdiste, jolla on atropiinin kaltaisia perifeerisiä vaikutuksia. Sitä käytetään atropiinin tavoin anestesian yhteydessä. Esilääkityksenä ennen yleisanestesiaa annettuna se vähentää sydämen vagaalisen estymisen riskiä ja vähentää syljen ja keuhkoputkien eritteiden erittymistä. Sitä voidaan antaa leikkauksen aikana vähentämään lääkkeitä, kuten suksametonista, halotaanista tai propofolista, aiheutuvaa bradykardiaa ja hypotensiota. Glykopyrroniumbromidia voidaan antaa ennen antikoliiniesteraaseja, kuten neostigmiinia, tai niiden kanssa niiden muskariinisten haittavaikutusten estämiseksi.

Antimuskariiniset lääkkeet ovat asetyylikoliini vaikutusten kilpailevia estäjiä muskariinireseptorien autonomisissa efektorikohdissa, joita parasympaattiset (kolinergiset postganglionariset) hermot hermottavat, sekä asetyylikoliini vaikutusten estäjiä sileälihaksessa, jossa ei ole kolinergista hermotusta.

Annoksen suurentamisesta aiheutuvia perifeerisiä antimuskariniinivaikutuksia ovat sylki-, keuhkoputki- ja hikirauhasten vähentynyt erityis, silmän mustaisten laajentuminen (mydriaasi) ja silmän akkommodaatiokyvyn halvaantuminen (sykloplegia), tihentynyt sydämen syke, virtsaamisen estyminen ja maha-suolikanavan tonuksen väheneminen sekä mahahapon erityksen estyminen.

Kvaternaariset ammoniumyhdisteet ovat heikosti rasvaliukoisia eivätkä kulkeudu helposti lipidikalvojen, kuten veri-aivoesteen, läpi. Keskushermostovaikutukset ovat erittäin vähäisiä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Vaikutus alkaa yhden minuutin kuluessa valmisteesta laskimoon, ja aktiivisuus on suurimmillaan noin 5 minuutin kuluttua.

Injektiona lihakseen annetun glykopyrrooniumbromidin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan ja vaikutus alkaa 30 minuutin kuluessa. Vaikutukset ovat suurimmillaan noin 30–45 minuutin kuluttua. Vagaalinen salpaus kestää 2–3 tuntia, ja syljeneritystä estävä vaikutus kestää 7–8 tuntia. Imeytyminen on nopeampaa, kun glykopyrrooniumbromidi injisoidaan hartialihakseen, kuin jos se injisoidaan pakaralihakseen tai ulompaan reisilihakseen.

Jakautuminen

Aivo-selkäydinnesteen glykopyrrooniumbromidipitoisuus pysyy havaitsemisrajan alapuolella jopa tunnin hoitoannoksen antamisen jälkeen.

Eliminaatio

Laskimoon tai lihakseen annetusta glykopyrrooniumbromidista 50 % erittyy virtsaan 3 tunnissa, jos henkilöllä ei ole uremiaa. Uremiatilailta eliminaatio munuaisten kautta kestää huomattavasti pidempään. Merkittäviä määriä erittyy sappeen. 48 tunnissa 85 % on erittynyt virtsaan. Noin 80 % erittyneestä määrästä on muuttumatonta glykopyrrooniumbromidia tai aktiivisia metaboliitteja. Glykopyrrooniumbromidin eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 75 minuuttia, mutta pitoisuuksia on havaittavissa 8 tuntiin saakka annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat eläinkokeet eivät osoita glykopyrrooniumbromidilla muita oleellisia vaikutuksia niiden lisäksi, jotka on jo kuvattu tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

Glykopyrrooniumbromidin lisääntymistoksisuus on määritetty eläinkokeissa vain puutteellisesti. Rotilla ja hiirillä tehdyistä kokeista saadut tiedot eivät osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia. Hedelmöitymisen ja vieroituksen aikaisen eloonjäännin havaittiin vähentyneen rotilla annosriippuvaisesti. Koirilla tehdyt kokeet viittaavat siihen, että hedelmöitymisen heikentyminen saattaa johtua siemennesteen erityksen vähenemisestä, jota oli havaittavissa suurten glykopyrrooniumbromidiannosten kanssa. Näiden löydösten klininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Glykopyrioniumbromidi-injektionesteen on osoitettu olevan fysikaalisesti yhteensopimaton seuraavien anestesiassa yleisesti käytettyjen lääkeaineiden kanssa: diatsepaami, dimenhydrinaatti, metohexitaalinatrium, pentatsosiini, pentobarbitaalinatrium ja tiopentaalinatrium.

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avatun pakkauksen sisältö on käytettävä välittömästi ja käyttämättä jäävä sisältö on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kirkas tyyppin I lasiampulli: 10 x 1 ml:n ampullia tai 10 x 3 ml:n ampullia kartonkirasiassa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämättä jäävä sisältö.

Glykopyrioniumbromidi-injektionesteen on osoitettu olevan fysikaalisesti yhteensopiva seuraavien anestesiassa yleisesti käytettyjen lääkeaineiden kanssa: butorfanoli, loratsepaami, droperidoli ja fentanyylisitraatti, levorfanolitartraatti, petidiinihydrokloridi, morfiinisulfaatti, neostigmiini, prometatsiini ja pyridostigmiini.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35535

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

dd.mm.yyyy

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.02.2022

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, lufttrör 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.

Pediatrik 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.

Pediatrik 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.

Glykopyrrooniumbromid kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det administrerings sättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Pediatrik population: (1 månad till 12 år)

10 mikrogram (0,01 mg/kg) intravenöst med 50 mikrogram (0,05 mg) neostigmin eller motsvarande dos pyridostigmin. Glykopyrrooniumbromid kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det administrerings sättet 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 glykopyrroonium 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 kranskärlssjukdom, hjärtarytmier, feber (då läkemedlet hämmar svettning), samt vid graviditet och amning.

Glykopyrroonium 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 tablett 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
	Ackommodationsstörningar	Ingen känd frekvens
	Ljuskänslighet	
Hjärtat	Takykardi, palpitationer, och arytmier	Vanlig– mycket vanligt
	Övergående brakykardi	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hämmad bronkialsekretion	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Rodnad	Ingen känd frekvens
	Torr hud Anhidros	

** 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 (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

Symptom

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

Behandling

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

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 acetylkolin kompetetivt i muskarina receptorer hos effektorceller som är innerverade av parasympatiska (postganglinära, kolinerga) nerver. De är också inhibitorer av acetylkolins 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 magsyruutsöndring.

Kvarternära 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 avväjning 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 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, metohexitonatrium, 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

35535

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

dd.mm.yyyy

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.02.2022