

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glykopyrroniumbromidi Accord 200 mikrog/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 200 mikrog glykopyrroniumbromidia.

3 ml sisältää 600 mikrog glykopyrroniumbromidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Sisältää 3,5 mg (0,15 mmol) natriumia millilitrassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

1. Nondepolarisoivien lihasrelaksanttien aiheuttaman vaikutuksen (hermo-lihasliitoksen residuaalisalpaus) kumoamiseen käytettyjen antikolinesteraasien, kuten neostigmiini ja pyridostigmiini, perifeeristen muskariinivaikutusten esto.
2. Leikkausta edeltävänä antimuskariinisena aineena syljenerityksen sekä henkitorvi-, keuhkoputki- ja nielueritteiden vähentäminen ja mahanesteen happamuuden vähentäminen
3. Leikkausta edeltävänä tai leikkauksen aikaisena antimuskariinisena aineena leikkauksen aikaisen suksametonin käyttöön liittyvän tai vagusheijasteesta johtuvan bradykardian vaimentaminen tai estäminen

Glykopyrroniumbromidi Accord on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

#### *Esilääkitys:*

#### Aikuiset ja iäkkäät:

200–400 mikrog (0,2–0,4 mg) laskimoon tai lihakseen ennen anestesian induktiota. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 4–5 mikrog/kg (0,004–0,005 mg/kg) maksimiannoksen ollessa enintään 400 mikrog (0,4 mg). Suuremmat annokset voivat aiheuttaa voimakkaan ja pidentyneen syljenerityksen vähenemisen, mikä voi tuntua potilaasta epämiellyttävältä.

#### Pediatriset potilaat:

4–8 mikrog/kg (0,004–0,008 mg/kg) maksimiannoksen ollessa enintään 200 mikrog (0,2 mg) laskimoon tai lihakseen ennen anestesian induktiota. Suuremmat annokset voivat aiheuttaa voimakkaan ja pidentyneen syljenerityksen vähenemisen, mikä voi tuntua potilaasta epämiellyttävältä.

#### ***Käyttö leikkauksen aikana:***

##### Aikuiset ja iäkkäät:

200–400 mikrog (0,2–0,4 mg) kerta-annoksena laskimoon. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 4–5 mikrog/kg (0,004–0,005 mg/kg) kerta-annos maksimiannoksen ollessa enintään 400 mikrog (0,4 mg). Annos voidaan tarvittaessa toistaa.

##### Pediatriset potilaat:

200 mikrog (0,2 mg) kerta-annoksena laskimoon. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 4–8 mikrog/kg (0,004–0,008 mg/kg) kerta-annos maksimiannoksen ollessa enintään 200 mikrog (0,2 mg). Annos voidaan tarvittaessa toistaa.

#### ***Nondepolarisoivan hermo-lihasliitoksen residuaalialpauksen kumoaminen:***

##### Aikuiset ja iäkkäät:

200 mikrog (0,2 mg) laskimoon yhtä 1 000 mikrog:n (1 mg) neostigmiiniannosta tai vastaavaa pyridostigmiiniannosta kohti. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 10–15 mikrog/kg (0,01–0,015 mg/kg) laskimoon yhtä 50 mikrog:n/kg (0,05 mg/kg) neostigmiiniannosta tai vastaavaa pyridostigmiiniannosta kohti. Glykopyrrooniumbromidi-injektio voidaan antaa samanaikaisesti koliiniesteraasin estäjän kanssa samassa ruiskussa; tällainen antotapa edistää sydämen ja verisuonten toiminnan vakautta.

##### Pediatriset potilaat:

10 mikrog/kg (0,01 mg/kg) laskimoon yhtä 50 mikrog:n/kg (0,05 mg/kg) neostigmiiniannosta tai vastaavaa pyridostigmiiniannosta kohti. Glykopyrrooniumbromidi-injektio voidaan antaa samanaikaisesti koliiniesteraasin estäjän kanssa samassa ruiskussa; tällainen antotapa edistää sydämen ja verisuonten toiminnan vakautta.

##### Erityiset potilasryhmät:

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä tulee harkita munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla. (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

##### Antotapa:

Glykopyrrooniumbromidi annetaan injektiona laskimoon tai lihakseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteistä muiden antimuskariinisten aineiden kanssa: ahdaskulmaglaukooma, myasthenia gravis (suurten kvaternaaristen ammoniumyhdisteiden annosten on osoitettu tukkivan nikotiinireseptorien päätelevyn), paralyttinen ileus, mahanportin ahtauma, eturauhasen liikakasvu.

Koliiniesteraasin estäjien ja antimuskariinisten aineiden yhdistelmiä, kuten neostigmiinin ja glykopyrrooniumin, on vältettävä hoidettaessa potilaita, joilla on pidentynyt QT-intervalli.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Antimuskariniinisia aineita tulee käyttää harkiten (haittavaikutusten lisääntyneen riskin takia) potilailla, joilla on Downin oireyhtymä sekä lapsilla ja iäkkäillä.

Koska antikolinergien anto nopeuttaa sydämensykettä, niitä on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöitä, hypertensio, tyreotoksikoosi ja lääketieteellisiä tiloja, joihin liittyy takykardiaa (kuten hypertyroosi, sydämen vajaatoiminta, sydänleikkaus).

Niitä on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joilla on refluksitauti, ripuli, haavainen paksusuolitulehdus tai akuutti sydäninfarkti.

Tämä valmistetta on käytettävä hyvin varovaisesti hoidettaessa kuumepotilaita (etenkin lapsia), koska se estää hikoilua.

Antikolinergisten aineiden annon inhalaatioanestesiassa tiedetään voivan aiheuttaa kammioperäisiä rytmihäiriöitä, erityisesti yhdessä halogenoitujen hiilivetyjen kanssa.

Toisin kuin atropiini, glykopyrrolaatti on kvaternaarinen ammoniumyhdiste eikä se läpäise veri-aivoestettä. Tämän vuoksi on epätodennäköisempää, että glykopyrroniumbromidi aiheuttaa leikkauksen jälkeistä sekavuutta, joka on erityinen huolenaihe iäkkäiden potilaiden hoidossa. Atropiiniin verrattuna glykopyrrolaattilla on vähemmän sydän- ja verisuoni- sekä silmävaikutuksia.

Glykopyrroniumbromidi Accord 200 mikrog/ml injektioneste, liuoksen vaikutuksen kesto voi olla pidempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä glykopyrrolaatti erittyy muuttumattomana pääasiassa virtsaan. Annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Pidentyneestä munuaisten kautta tapahtuvasta eliminaatiosta johtuen suuria tai toistuvia glykopyrrolaattiannoksia tulisi välttää potilailla, joilla on uremia.

Natrium:

2 ml tätä lääkeainetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), joten se on käytännöllisesti katsoen natriumiton.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monilla lääkkeillä on antimuskariniinisia vaikutuksia: kahden tai useamman tällaisen lääkkeen samanaikainen käyttö voi lisätä haittavaikutuksia, kuten suun kuivuutta, virtsaumpea ja ummetusta. Samanaikainen käyttö voi myös aiheuttaa sekavuutta iäkkäillä.

Antikolinergiset aineet voivat hidastaa muiden samaan aikaan annettujen lääkkeiden imeytymistä.

Antikolinergisten aineiden ja kortikosteroidien samanaikainen anto voi johtaa silmänpaineen kohoamiseen.

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

Antimuskariniinisten haittavaikutusten riski on suurentunut, jos potilaat ottavat lääkkeitä, joilla on antimuskariniinivaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. antihistamiinit, disopyramidi, MAO:n estäjät, petidiini, fenotiatsiinit (lisäävät fenotiatsiinien antimuskariniinivaikutuksia, mutta vähentävät plasmapitoisuuksia), amantadiini, klotsapiini, trisykliset masennuslääkkeet ja nefopaami.

Injektio saattaa lisätä sympatomimeettisten lääkeaineiden takykardiavaikutusta.

Ritodriini: Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö ritodriinin kanssa voi aiheuttaa takykardiaa.

Domperidoni/metoklopramidi: Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö domperidonin/metoklopramidin kanssa voi aiheuttaa vastakkaista vaikutusta maha-suolitoimintaan.

Ketokonatsoli: Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa voi hidastaa ketokonatsolin imeytymistä.

Levodopa: Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö levodopan kanssa voi mahdollisesti hidastaa levodopan imeytymistä.

Memantiini: Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö memantiinin kanssa voi mahdollisesti voimistaa vaikutuksia.

Nitraatit: Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö nitraattien kanssa voi mahdollisesti hidastaa kielen alle laitettavien nitraattien vaikutusta (eivät liukene kielen alla suun kuivuuden takia).

Parasympatomimeettiset aineet: Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö parasympatomimeettisten aineiden kanssa voi aiheuttaa vastakkaista vaikutusta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Käyttöaiheen mukaiseen käyttöön eläintutkimuksilla (ks. kohta 5.3) ei ole juuri merkitystä. Käyttöä raskauden aikana ihmisillä ei ole systemaattisesti tutkittu. Valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttöä pidetään tärkeänä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö glykopyrrooniumbromidi ihmisen rintamaitoon. Glykopyrrooniumbromidi (ja sen metaboliitit) erittyivät kuitenkin imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Glykopyrrooniumbromidin käyttöä imettäville naisille on harkittava vain, jos äidin saaman hyödyn odotetaan olevan suurempi kuin imeväiseen kohdistuva mahdollinen riski (ks. kohta 5.3).

##### Hedelmällisyys

Glykopyrrooniumin vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Tietoa prekliinisistä tutkimuksista löytyy kohdasta 5.3.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Glykopyrrolaatilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ei ole odotettavissa, että potilaat ajaisivat ajoneuvoilla tai käyttäisivät koneita lääkkeen vaikutusaikana. Antimuskariniinien systeeminen anto voi kuitenkin aiheuttaa näön sumenemista, huimausta ja muita vaikutuksia, jotka voivat heikentää potilaan kykyä suoriutua tarkkuutta vaativista toimista, kuten ajoneuvon ajamisesta. Raskaita koneita ei saa käyttää tai ajaa, ellei ole osoitettu, ettei lääkeaine vaikuta henkiseen tai fyysiseen suorituskykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Antimuskariniinien, kuten glykopyrrooniumbromidin, haittavaikutukset aiheutuvat pääasiallisesti antimuskariniineille ominaisista farmakodynaamisista vaikutuksista.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on luokiteltu esiintyvyyden mukaan, yleisin ensimmäisenä, seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), 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

esiintyvyyden arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu glykobyrroniumin ja muiden antimuskariinisen kanssa:

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, angioedeema	Tuntematon
Sydän	Takykardia, ohimenevä bradykardia*, sydämen tykytys, rytmihäiriöt	Tuntematon
Silmät	Näköhäiriöt, akkommodaatiohäiriö, valonarkuus, ahdaskulmaglaukooma	Tuntematon Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuus, ummetus, pahoinvointi, oksentelu	Tuntematon
Hermosto	Uneliaisuus, sekavuus**, huimaus	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaamisvaikeudet, virtsaamispakko, virtsaumpi	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Vähentyneet keuhkoputkien eritteet	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Hikoilun estyminen, ihon punoitus, ihon kuivuminen	Tuntematon

\* Jota seuraa takykardia, sydämen tykytys ja rytmihäiriöt

\*\* Erityisesti iäkkäillä

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Koska glykopyrrolaatti on kvaternaarinen ammoniumyhdiste, yliannostusoireet ovat luonteeltaan enemmän perifeerisiä kuin sentraalisia.

### Hoito

Perifeeristen antikolinergisten vaikutusten kumoamiseksi potilaalle voidaan antaa kvaternaarista ammoniumantikoliinestäraasia esimerkiksi neostigmiinimetyylisulfaattia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: synteettiset antikolinergit, kvaternaariset ammoniumyhdisteet, ATC-koodi: A03A B02

#### Vaikutusmekanismi

Glykopyrrooniumbromidi estää muiden antikolinergisten lääkeaineiden tavoin asetyylikoliinin vaikutusta postganglionaaristen 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, avorauhasessa ja jossakin määrin autonomisissa hermosoluissa. Näin ollen glykopyrrooniumbromidi vähentää mahanesteen määrää ja happamuutta ja hillitsee liiallista nielu-, henkitorvi- ja keuhkoputkieritystä. Glykopyrrolaatti kumoaa kolinergisten lääkkeiden, kuten koliiniesteraasin estäjien, aiheuttamat muskariinivaikutukset (esim. liiallinen keuhkoputkierite, bronkospasmi, bradykardia ja suolen hypermotiliteetti).

Glykopyrrolaatin erittäin polaarinen kvaternaarinen ammoniumryhmä rajoittaa lääkeaineen siirtymistä rasvakalvojen, kuten veri-aivoeste-, läpi toisin kuin atropiinisulfaatti ja skopolamiinihydrobromidi. Nämä ovat poolittomia tertiaarisia amiineja, jotka läpäisevät rasvaesteet helposti.

Glykopyrrooniumbromidi-injektio toimii hyvin neostigmiinin lisänä vaikutusten kumoamisessa, kun preoperatiivisena antikolinergina on käytetty atropiinia.

Glykopyrrooniumbromidi-injektion käyttöön neostigmiinin lisänä nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutuksen kumoamiseen liittyy vähemmän alkuvaiheen takykardiaa ja parempi suoja neostigmiinin kolinergisilta vaikutuksilta verrattuna vaikutuksen kumoamiseen neostigmiini- ja atropiiniseoksella.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Laskimoon annetun injektion vaikutus alkaa yleensä minuutin sisällä. Vaikutus on voimakkaimmillaan noin 30–45 minuutin kuluttua lihaksensisäisestä annosta. Vagussalpaus kestää 2–3 tuntia ja syljeneritystä estävä vaikutus jopa 7 tuntia eli pidempään kuin atropiinin vaikutukset.

#### Jakautuminen

Glykopyrrolaatti jakautuu ja/tai erittyy nopeasti laskimoon annon jälkeen.

#### Eliminaatio

Laskimoon tai lihakseen annetusta glykopyrrooniumbromidista 50 % erittyy virtsaan 3 tunnissa, jos henkilöllä ei ole uremiaa. Uremiapotilailla eliminaatio munuaisten kautta kestää huomattavasti pidempään (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Merkittäviä määriä erittyy sappeen. 48 tunnissa 85 % on erittynyt virtsaan. Noin 80 % erittyneestä määrästä on muuttumatonta glykopyrrooniumbromidia tai aktiivisia metaboliitteja. Lopullinen eliminaatiovaihe on suhteellisen hidas; plasmassa on havaittavia pitoisuuksia jopa 8 tuntia annon jälkeen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Turvallisuusfarmakologia

Glykopyrrolaatin akuuttia toksisuutta tutkittiin hiirillä ja rotilla. Intraperitoneaalisen annon jälkeen hiirien LD50:n arvioitiin olevan 107 mg/kg ja rottien 196 mg/kg. Oraalisen annon jälkeen rottien LD50:n arvioitiin olevan 1 150 mg/kg. Koirille annettu pitkäaikainen 27 viikkoa kestänyt oraalinen

lääkitys annoksilla 4, 16 ja 64 mg/kg aiheutti mydriaasia, sykloplegiaa, suun kuivuutta, oksentelua, satunnaista kyynelnesteen eritystä, kovakalvon tulehdusta ja nuhaa. Elinten painossa ei ollut muutoksia, eivätkä histopatologiset tutkimukset osoittaneet lääkkeeseen liittyviä muutoksia.

#### Teratogeenisuus

Rotille ja kaniineille tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet glykopyrrolaatilla olevan teratogeenisiä vaikutuksia.

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ihmisillä ei ole varmistettu.

Rotilla lääke heikensi hedelmöitymistä ja eloonjäämistä vieroitusvaiheessa suhteessa annokseen.

Koirille tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että tämä johtuu siemennesteen erityksen vähenemisestä, joka on ilmeistä suurilla glykopyrrolaattiannoksilla. Tämän merkitys miehillä ei ole selvä.

Glykopyrrooniumbromidia (ja sen metaboliitteja) erittyi imettävien rottien maitoon, ja niiden pitoisuudet maidossa olivat jopa 10 kertaa suurempia kuin emon veressä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Avattu valmiste on käytettävä välittömästi.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Tyypin 1 lasinen ampulli, 1 ml ja 3 ml.

Pakkauskoot: 5 x 1 ml ampulli, 10 x 1 ml ampulli, 10 x 3 ml ampulli, 3 x 3 ml ampulli.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön sisältö on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste on annettava suoraan sekoittamatta sitä mihinkään liuottimeen.

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

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 32790

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.11.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.09.2020

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.10.2023



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glykopyrroniumbromidi 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 muskariniska effekter av kolinesterashämmare, t.ex. neostigmin och pyridostigmin, som används för reversering av kvarvarande neuromuskulär blockad av icke-depolariserande muskelavslappningsmedel.
2. Som ett preoperativt antimuskarint medel för att minska salivsekretion samt trakeobronkial och faryngeal sekretion och för att minska surhetsgraden på innehållet i magsäcken.
3. Som ett preoperativt eller intraoperativt antimuskarint medel för att minska eller förhindra intraoperativ bradykardi som förknippas med användning av suxametonium eller beror på kardiella vagala reflexer..

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Pediatrik population:

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

### ***Särskilda populationer***

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Administrerings sätt:

Glykopyrrolonbromid 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 glykopyrrolon 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 kranskärslsjukdom, kongestiv 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 Glykopyrrolat bromid 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 glykopyrrolat 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, klozapin, tricykliska antidepressiva medel och nefopam.

Injektionen kan öka den takykardiska effekten av sympatomimetiska läkemedel.

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

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

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

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

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

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

Parasympatomimetika: samtidig användning av glykopyrtronium 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 glykopyrtroniumbromid utsöndras i bröstmjölken. Glykopyrtroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades dock i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). Användning av glykopyrtroniumbromid 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 glykopyrtroniumbromid på fertilitet hos män och kvinnor. För prekliniska 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 glykopyrtroniumbromid 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 glykopyrrolonbromid eller andra antimuskariner:

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet Angioödem	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi Övergående bradykardi* Palpitationer Arytmier	Ingen känd frekvens
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, bröstorg 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 acetylcolin på strukturer som innerveras av postganglionära kolinerga nerver och på glatt muskulatur som svarar på acetylcolin 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 symptom (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 glykopyrroloniumbromid har med framgång använts som ett tillägg för reversering med neostigmin när atropin har använts som preoperativt antikolinergikum.

Användning av injektion av glykopyrroloniumbromid 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 glykopyrroloniumbromid 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 oförändrat glykopyrroloniumbromid 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 inflammation och rinorré. Inga förändringar av organsvikt noterades och histopatologi visade inga läkemedelsrelaterade förändringar.

#### Teratogenicitet

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.

Glykopyrroloniumbromid (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 glykopyrroloniumbromid har visat sig vara fysikaliskt inkompatibel med följande preparat som vanligtvis används vid anestesi: diazepam, dimenhydrinat, metohexitonatrium, 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 spädningvätska.

Injektion av glykopyrroniumbromid har visat sig vara fysikaliskt kompatibel med följande preparat som vanligtvis används vid anesthesi: 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**

MTnr: 32790

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 03.11.2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 15.09.2020

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.10.2023