

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

Antikoliinisteraasin, kuten neostigmiinin, perifeerisiltä muskariinivaikutuksilta suojaamiseen, kun antikoliinisteraaseja on käytetty ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien aiheuttaman hermo-lihasliitoksen jäännössalpauksen 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 koliitti, akuutti sydäninfarkti, tyreotoksikoosi, hypertensio, kongestiivinen sydämen

vajaatoiminta tai sairaus, jolle on tyypillistä takykardia (mukaan lukien hypertyreosi, 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 höllytetyjen käytön yhteydessä, ne voivat aiheuttaa kammioperäisiä rytmihäiriöitä.

Glykopyrrooniumbromidi on atropiinista poiketen kvaternaarinen ammoniumyhdiste eikä se läpäise veri-aivoestettä. Siksi leikkauksen jälkeinen sekavuus on sen käytössä epätodennäköisempää; leikkauksen jälkeinen sekavuus on etenkin iäkkäillä potilailla erityinen huolenaihe. Glykopyrrooniumiin 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 antimuskariinivaikutuksia. Kahden tai useamman tällaisen lääkkeen samanaikainen käyttö voi lisätä haittavaikutuksia, kuten suun kuivumista, virtsaumpea ja ummetusta. Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa iäkkäille 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 antimuskariiniset haittavaikutukset: amantadiini, trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, klotsapiini, disopyramidi, MAO:n estäjät, nefopaami, petidiini, fentiatsiinit (fentiatsiinien antimuskariiniset 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 riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Glycopyrronium Martindale -injektionesteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö 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. Esiintymistiheydet 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	Esiintymistiheys
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 pikemminkin 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, joka 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.

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

Annoksen suurentamisesta aiheutuvia perifeerisiä antimuskariniinivaikutuksia ovat sylki-, keuhkoputki- ja hikirauhasten vähentynyt erityys, silmän mustuaisten 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vaikutus alkaa yhden minuutin kuluessa valmisteen antamisesta 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. Uremiapotilailla 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 teratogeenisia vaikutuksia. Hedelmöittymisen ja vieroituksenaikaisen eloonjäännin havaittiin vähentyneen rotilla annosriippuvaisesti. Koirilla tehdyt kokeet viittaavat siihen, että hedelmöittymisen 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 Kestoaika

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 pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja 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 fentanylisitraatti, 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

14.03.2019