

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

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 (2–11-vuotiaat) ja nuoret (12–17-vuotiaat):

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 (2–11-vuotiaat) ja nuoret (12–17-vuotiaat):

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 residuaalispauksen 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 (2–11-vuotiaat) ja nuoret (12–17-vuotiaat):

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.

Munuaisten vajaatoiminta

Virtsaan erittyminen ja eliminaatio ovat vaikeasti heikentyneet munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen (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), paralyyttinen 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

Koska antikolinergien anto nopeuttaa sydämensykettä, niitä on käytettävä varoen hoidettaessa

potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöitä, hypertensio, tyreotoksikoosi ja sydämen vajaatoiminta.

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, glykopyrroni on kvaternaarinen ammoniumyhdiste eikä se läpäise veriaivoestettä. Tämän vuoksi on epätodennäköisempää, että glykopyrrooniumbromidi aiheuttaa leikkauksen jälkeistä sekavuutta, joka on erityinen huolenaihe iäkkäiden potilaiden hoidossa. Atropiiniin verrattuna glykopyrrolaatilla on vähemmän sydän- ja verisuoni- sekä silmävaikutuksia.

Glykopyrrooniumbromidi Accord 200 mikrog/ml injektioneste, liuksen 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Glykopyrrooniumin samanaikainen käyttö ritodriinin kanssa voi aiheuttaa takykardiaa.

Antimuskariinisten hättävien vaikutusten riski on suurentunut, jos potilaat ottavat lääkkeitä, joilla on antimuskariinivaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. MAO:n estäjät, amantadiini, klotsapiini, trisykliset masennuslääkkeet ja nefopaami.

4.6 He delmällisyys, 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, erittykö glykopyrrooniumbromidi ihmisen rintamaitoon. Glykopyrrooniumbromidi (ja sen metaboliitit) erittyvät 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).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Glykopyrrolaatilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämän vuoksi ajoneuvolla ajoa ja koneiden käyttämistä olisi vältettävä lääkkeen vaikutusaikana. Antimuskariinien systeeminen anto voi 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

Antimuskariinien, kuten glykopyrrooniumbromidin, haittavaikutukset aiheutuvat pääasiallisesti antimuskariineille 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 glykopyrrooniumin ja muiden antimuskariinisen kanssa:

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
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	Virtsamisvaikeudet, virtsaamispakko, virtsaumpi	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välkarsina	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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 ammoniumantikoliiniesteraasia 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. Glykopyrrooniumbromidi kumoo kolinergisten lääkkeiden, kuten koliiniesteraasin estäjien, aiheuttamat muskariinivaikutukset (esim. liiallinen keuhkoputkierite, bronkospasmi, bradykardia ja suolen hypermotiliteetti).

Glykopyrrooniumbromidin 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

Glykopyrrooniumbromidin akuuttia toksisuutta tutkittiin hiirillä ja rotilla. Intraperitoneaalisen annon jälkeen hiiren 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 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 vaikuttavaan aineeseen liittyviä muutoksia.

Teratogeenisuus

Vaikka rotille ja kaniineille tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet glykopyrrooniumbromidilla 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 glykopyrrooniumbromidiannoksilla. 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 (pakkauskootti)

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 pakkauskojoja 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.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MT nr: 32790

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.11.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.02.2022

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 muskarinlika 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..

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 (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 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 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 (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år):

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 (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år):

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.

Nedsatt njurfunktion

Utsöndring och eliminering via urinen är kraftigt nedsatt hos patienter med njursvikt. Det kan vara nödvändigt att justera dosen (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

Används med försiktighet till patienter med kranskärslsjukdom, kongestiv hjärtsvikt, hjärtarytmier, hypertoni, tyreotoxikos och hjärtinsufficiens 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 Glykopyrrolatbromid 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Samtidig användning av glykopyrrolat med ritodrin kan orsaka takykardi.

Det finns en ökad risk för antimuskarina biverkningar hos patienter som tar läkemedel med antimuskarina effekter, t.ex. MAO-hämmare, amantadin, klozapin, tricykliska antidepressiva medel och nefopam.

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 glykopyrrolatbromid utsöndras i bröstmjölken. Glykopyrrolatbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades dock i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). Användning av glykopyrrolatbromid till ammande kvinnor bör bara övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan är större än den eventuella risken för barnet (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. Användning av maskiner eller framförande av fordon ska således undvikas under dess påverkan. Systemisk administrering av antimuskariner kan 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* 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

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 acetylkolin på strukturer som innerveras av postganglionära kolinerga nerver och på glatt muskulatur som svarar på acetylkolin men saknar kolinerg innervation. Dessa perifera kolinerga receptorer finns i de autonoma effektorcellerna i glatt muskulatur, hjärtmuskulatur, sinusknutan, AV-knutan, 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. Glykopyrrooniumbromid 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 glykopyrrooniumbromid 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 glykopyrrooniumbromid har med framgång använts som ett tillägg för reversering med neostigmin när atropin har använts som preoperativt antikolinergikum.

Användning av injektion av glykopyrrooniumbromid 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 glykopyrrooniumbromid 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). Märkbara 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 glykopyrroniumbromid 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 aktiva substansrelaterade förändringar.

Teratogenicitet

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

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 glykopyrroniumbromid. 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 spädningvätska.

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: 32790

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.11.2015

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.02.2022