

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glycopyrronium bromide Martindale 200 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjonsvæske inneholder 200 mikrogram (0,2 mg) glycopyrroniumbromid.

Hver 3 ml injeksjonsvæske inneholder 600 mikrogram (0,6 mg) glycopyrroniumbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning

pH 2,0-3,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til beskyttelse mot perifer, muskarin effekt av antikolinesteraser, slik som neostigmin, som brukes til å reversere virkningen av gjenværende nevromuskulær blokkade forårsaket av ikke-depolariserende muskelrelaksantia.

Som et preoperativt antimuskarint middel for å redusere sekresjon av spytt og andre sekreter i munnhule, lufrør og svelg.

Som et preoperativt eller intraoperativt antimuskarint middel til å dempe eller forebygge intraoperativ bradykardi i forbindelse med bruk av suksametonium eller på grunn av vagusreflekser til hjertet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Glycopyrronium bromide injeksjonsvæske er en steril oppløsning til intravenøs eller intramuskulær administrering.

Premedisinering

Voksne, ungdommer over 12 år og eldre pasienter:

200 til 400 mikrogram (0,2 mg til 0,4 mg) intravenøst eller intramuskulært før innledning av anestesi.

Alternativt kan en dose på 4 til 5 mikrogram/kg (0,004 til 0,005 mg/kg) opp til maksimalt

400 mikrogram (0,4 mg) gis. Høyere doser kan føre til kraftig og langvarig munntørrehet som kan være ubehagelig for pasienten.

Når Glycopyrronium bromide Martindale administreres intramuskulært, skal dosen gis 30-60 minutter før innledning av anestesi.

Pediatrisk populasjon (1 måned til 12 år):

4 til 8 mikrogram/kg (0,004 til 0,008 mg/kg) opp til maksimalt 200 mikrogram (0,2 mg) intravenøst eller intramuskulært før innledning av anestesi. Høyere doser kan føre til kraftig og langvarig munntørrehet som kan være ubehagelig for pasienten.

Intraoperativ bruk

Voksne, ungdommer over 12 år og eldre pasienter:

En enkeltdose på 200 til 400 mikrogram (0,2 til 0,4 mg) som intravenøs injeksjon skal gis. Alternativt kan det gis en enkeltdose på 4 til 5 mikrogram/kg (0,004 til 0,005 mg/kg) opp til maksimalt 400 mikrogram (0,4 mg). Denne dosen kan gjentas om nødvendig.

Pediatrisk populasjon (1 måned til 12 år):

En enkeltdose på 200 mikrogram (0,2 mg) som intravenøs injeksjon skal gis. Alternativt kan det gis en enkeltdose på 4 til 8 mikrogram/kg som intravenøs injeksjon (0,004 til 0,008 mg/kg) opp til maksimalt 200 mikrogram (0,2 mg). Denne dosen kan gjentas om nødvendig.

Reversering av gjenværende ikke-depolariserende nevromuskulær blokade

Voksne, ungdommer over 12 år og eldre pasienter:

200 mikrogram (0,2 mg) intravenøst per 1000 mikrogram (1 mg) neostigmin, alternativt en dose på 10 til 15 mikrogram/kg (0,01 til 0,015 mg/kg) intravenøst med 50 mikrogram/kg (0,05 mg/kg) neostigmin eller tilsvarende dose pyridostigmin. Glykopyrronium bromide injeksjonsvæske kan administreres samtidig i samme sprøyte som antikolinesterasen, da det er vist økt kardiovaskulær stabilitet ved denne administreringsmetoden.

Pediatrisk populasjon (1 måned til 12 år):

10 mikrogram/kg (0,01 mg/kg) intravenøst med 50 mikrogram/kg (0,05 mg/kg) neostigmin eller tilsvarende dose pyridostigmin. Glykopyrronium bromide injeksjonsvæske kan administreres samtidig i samme sprøyte som antikolinesterasen, da det er vist økt kardiovaskulær stabilitet ved denne administreringsmetoden.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosereduksjon bør vurderes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Som for andre antimuskarine midler: vinkelblokkglaukom, myasthenia gravis (det er vist at store doser kvartære ammoniumforbindelser blokkerer nikotinreseptorer på endeplatene), paralytisk ileus, pylorusstenose, prostataforstørrelse.

Kombinasjoner av antikolinesteraser og antimuskarine midler som neostigmin og glykopyrronium skal unngås hos pasienter med forlenget QT-intervall.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Antimuskarine midler skal brukes med forsiktighet (på grunn av økt risiko for bivirkninger) ved Downs syndrom, og hos barn og eldre.

Slike midler bør også brukes med forsiktighet ved gastroøsofageal reflukssykdom, diaré, ulcerøs kolitt, akutt myokardinfarkt, tyreotoksikose, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, tilstander kjennetegnet ved takykardi (inkludert hypertyreoidisme, hjertesvikt, hjertekirurgi) på grunn av økningen i hjerterefrekvens som oppstår når de administreres, koronararteriesykdom og hjerterytmier, feber (på grunn av svettehemming), graviditet og amming. Ettersom glykopyrronium hemmer svetting, bør pasienter med forhøyet kroppstemperatur (spesielt barn) observeres nøye.

På grunn av forlenget renal eliminasjon, bør gjentatte eller høye doser med glykopyrronium unngås hos pasienter med uremi. Antikolinerge legemidler kan forårsake ventrikulære arytmier når de administreres under inhalasjonsanestesi, spesielt i forbindelse med halogenerte hydrokarboner.

I motsetning til atropin er glycopyrroniumbromid en kvartær ammoniumforbindelse og krysser ikke blod-hjernebarrieren. Det er derfor mindre sannsynlig at det forårsaker postoperativ forvirring, noe som er et problem særlig hos eldre pasienter. Sammenlignet med atropin har glycopyrronium mindre kardiovaskulære og okulære effekter.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Effekten av Glycopyrronium bromide Martindale kan være lengre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, siden glycopyrrolat i hovedsak skilles ut uendret i urin. Dosejustering kan derfor være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Injeksjonen kan øke den takykardiske effekten av sympatomimetiske legemidler.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mange legemidler har antimuskariske effekter, og samtidig bruk av to eller flere slike legemidler kan føre til økte bivirkninger som munntørrehet, urinretensjon og forstoppelse. Samtidig bruk kan også føre til forvirring hos eldre.

Antikolinerge midler kan forsinke absorpsjonen av andre legemidler som gis samtidig.

Samtidig administrering av antikolinerge midler og kortikosteroider kan føre til økt intraokulært trykk.

Samtidig bruk av antikolinerge midler sammen med digoksin tabletter med langsom frisetting kan føre til økte serumnivåer av digoksin.

Ritodrin: takykardi

Økte antimuskariske bivirkninger: amantadin, trisykliske antidepressiver, antihistaminer, klopazepam, disopyramid, MAO-hemmere, nefopam, petidin, fenotiaziner (økte antimuskariske bivirkninger av fenotiaziner, men redusert plasmakonsentrasjon)

Domperidon/metoklopramid: Antagonistisk effekt på gastrointestinal aktivitet

Ketokonazol: redusert absorpsjon av ketokonazol

Levodopa: mulig redusert absorpsjon av levodopa

Memantin: mulig økt effekt av memantin

Nitrater: mulig redusert effekt av sublinguale nitrater (manglende oppløsning under tungen på grunn av munntørrehet)

Parasympatomimetika: antagonistisk effekt

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Glycopyrronium bromide Martindale hos gravide kvinner. Dyrestudier for glycopyrroniumbromid er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruk av Glycopyrronium bromide Martindale anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om glykopyrronium blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Glycopyrronium bromide Martindale skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data på effekt av glykopyrroniumbromid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Glykopyrroniumbromid 200 mikrogram/ml injeksjonsvæske brukes i anestesi. Det er ikke forventet at pasienter vil kjøre eller bruke maskiner under påvirkning av dette legemidlet. Imidlertid kan systemisk administrering av antimuskarine midler føre til tåkesyn, svimmelhet og andre effekter som kan svekke pasientens evne til å utføre oppmerksomhetskreven oppgaver slik som bilkjøring. Disse aktivitetene skal ikke utføres før enhver synsforstyrrelse eller balanseforstyrrelse har opphørt.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger av antimuskarine midler slik som glykopyrroniumbromid er i utgangspunktet forlengelser av de grunnleggende farmakologiske effektene.

Bivirkninger angitt i henhold til organklasser. Frekvenser er definert ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Liste over bivirkninger i tabellform:

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet Angioødem	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet	Svært vanlige
	Forstoppelse	Ikke kjent
	Kvalme	
	Oppkast	
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon	Vanlig – svært vanlig
	Hyppig vannlating	Ikke kjent
	Vannlatingsforstyrrelser	
Nevrologiske sykdommer	Døsighet	Vanlig – svært vanlig
	Forvirring**	Ikke kjent
	Svimmelhet	
Øyesykdommer	Synsforstyrrelser	Vanlig – svært vanlig
	Trangvinklet glaukom	Svært sjeldne
	Akkomodasjonsforstyrrelse	Ikke kjent
	Fotofobi	
Karsykdommer	Takykardi, palpitasjoner og arytmier	Vanlig – svært vanlig
	Forbigående bradykardi	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Retensjon av bronkial sekresjon	Ikke kjent
Hud- og	Flushing	Ikke kjent

underhudssykdommer	Tørr hud Svettehemming	
--------------------	---------------------------	--

**særlig hos eldre

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Siden glykopyrronium er en kvartær ammoniumforbindelse, er symptomene på overdosering av perifer natur (i stedet for av sentral natur).

Behandling

For å motvirke de perifere antikolinerge effektene av glykopyrronium kan en kvartær ammonium-antikolinesterase, slik som neostigminmetylsulfat, gis i en dose på 1000 mikrogram (1,0 mg) for hver 1000 mikrogram (1,0 mg) glykopyrroniumbromid som er kjent administrert parenteralt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Syntetisk antikolinergikum, ATC-kode: A03A B02

Glykopyrroniumbromid er en antimuskarin kvartær ammoniumforbindelse med perifere effekter tilsvarende atropin. Den brukes på samme måte som atropin i anestetisk praksis. Gitt som premedisinering før generell anestesi reduserer det risikoen for vagal hemming av hjertet og reduserer spytt- og bronkialsekresjon. Intraoperativt kan det gis for å redusere bradykardi og hypotensjon induert av legemidler slik som suksametonium, halotan eller propofol. Glykopyrroniumbromid kan brukes før eller sammen med antikolinesteraser som neostigmin for å forhindre muskarine bivirkninger.

Antimuskariner er konkurrerende hemmere av effekten til acetylkolin i muskarinreseptorer på autonome effektorsteder innervert av parasympatiske (kolinerge postganglionære) nerver. De hemmer også effekten av acetylkolin der glatt muskulatur mangler kolinerg innervering.

Perifere antimuskarine effekter som produseres i takt med doseøkninger er: redusert produksjon av sekresjon fra spytt-, bronkial- og svettekjertlene, utvidede pupiller (mydriasis) og akkomodasjonsparese (cyklopegi), økt hjerterefrekvens, hemmet vannlatingstrang og redusert tonus i mage-tarmsystemet, hemmet sekresjon av magesyre.

Kvartære ammoniumforbindelser er lite lipidoppløselige og passerer ikke lett lipidmembraner, slik som blod-hjernebarrieren. Sentrale effekter er ubetydelige.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrering inntreffer effekten innen ett minutt, med maksimal effekt ved ca. 5 minutter.

Etter intramuskulær injeksjon oppnås maksimal plasmakonsentrasjon og effekt av glykopyrroniumbromid innen 30 minutter. Maksimal effekt inntreffer etter ca. 30-45 minutter. Vagusblokkerende effekt varer i 2-3 timer og munntørrehet vedvarer i 7-8 timer. Absorpsjonshastigheten øker når glykopyrroniumbromide injiseres i deltamuskelen i stedet for i gluteus eller i vastus lateralis.

Distribusjon

Nivået av glykopyrroniumbromid i cerebrospinalvæsken forblir under deteksjonsnivå opp til én time etter terapeutisk dosering.

Eliminasjon

Etter intravenøs eller intramuskulær administrering utskilles 50 % av glykopyrroniumbromid i urin i løpet av 3 timer hos personer uten uremi, mens renal eliminering er betydelig forlenget hos pasienter med uremi. Betydelige mengder utskilles i galle. I løpet av 48 timer har 85 % blitt utskilt i urin. Omtrent 80 % skilles ut som uendret glykopyrroniumbromid eller aktive metabolitter. Selv om eliminasjonshalveringstiden til glykopyrroniumbromid fra plasma er 75 minutter, kan kvantifiserbare nivåer forbli i plasma i opptil 8 timer etter administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier av akutt og gjentatt dose-toksisitet viser ikke relevante effekter av glykopyrroniumbromid i tillegg til de som allerede er beskrevet i andre deler av preparatomtalen.

Reproduksjonstoksisitet av glykopyrroniumbromid har kun vært utilstrekkelig beskrevet i forsøk på dyr. Tilgjengelige data fra studier på rotte og mus viste ikke teratogene effekter. Doseavhengig redusert konsepsjonsrate og overlevelse ved avvenning ble observert hos rotte. Studier på hund antyder at den reduserte konsepsjonsraten kan skyldes nedsatt sædsekresjon som er tydelig ved høye doser glykopyrroniumbromid. Den kliniske relevansen av disse funnene er uklar.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Glykopyrroniumbromid injeksjonsvæske har vist seg å være fysisk inkompatibel med følgende midler som er vanlig brukt i anestetisk praksis: diazepam, dimenhydrinat, metohexitalnatrium, pentazocin, pentobarbitalnatrium og tiopentalnatrium.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år
Etter anbrudd skal legemidlet brukes umiddelbart og eventuelle rester kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller av klart glass type I: 10 x 1 ml ampuller eller 10 x 3 ml ampuller pakket i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kun til engangsbruk. Eventuelle rester skal kasseres etter bruk.

Glykopyrroniumbromid injeksjonsvæske har vist seg å være fysisk kompatibel med følgende midler som er vanlig i anestetisk praksis: butorfanol, lorazepam, droperidol og fentanylisitat, levorfanoltartrat, petidinhydroklorid, morfinsulfat, neostigmin, prometazin og pyridostigmin.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ethypharm

194, Bureaux de la Colline,

Bâtiment D 92213,

Saint-Cloud Cedex

Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11894

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.juni 2018

10. OPPDATERINGSDATO

11.04.2019