

 4. marts 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Glycopyrronium bromide "Martindale", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30907

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Glycopyrronium bromide "Martindale"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske indeholder 200 mikrogram (0,2 mg) glycopyrroniumbromid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

pH 2,0-3,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Beskyttelse mod perifere muskarine virkninger af kolinesterasehæmmere, som f.eks. neostigmin, der anvendes til revertering af residual neuromuskulær blokade forårsaget af ikke-depolariserende muskelafslappende midler.

Præoperativ antimuskarint middel til reduktion af trakeobronkial og pharyngeal spytsekretion.

Præoperativ eller intraoperativt antimuskarint middel til reduktion eller forebyggelse af intraoperativ bradykardi forårsaget af suxamethon eller på grund af kardiale vagusreflekser

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Glycopyrronium bromide "Martindale" er en steril opløsning til intravenøs eller intramuskulær administration.

Præmedicinering

*Voksne, unge over 12 år samt ældre*

200 til 400 mikrogram (0,2 mg til 0,4 mg) intravenøst eller intramuskulært før anæstesi. Alternativt kan en dosis på 4 til 5 mikrogram/kg (0,004 til 0,005 mg/kg) op til maksimalt 400 mikrogram (0,4 mg) anvendes. Højere doser kan medføre svær og langvarig mundtørhed, som kan være ubehagelig for patienten.

Ved intramuskulær administration bør glycopyrroniumbromid gives 30-60 minutter før induktion af anæstesi.

*Pædiatrisk population (1 måned til 12 år)*

4 til 8 mikrogram / kg (0,004 til 0,008 mg/kg) op til maksimalt 200 mikrogram (0,2 mg) intravenøst eller intramuskulært før anæstesi. Højere doser kan medføre svær og langvarig mundtørhed, som kan være ubehagelig for patienten.

Intraoperativ brug

*Voksne, unge over 12 år samt ældre*

En enkeltdosis på 200 to 400 mikrogram (0,2 mg to 0,4 mg) givet som intravenøs injektion bør anvendes. Alternativt kan en enkeltdosis på 4 til 5 mikrogram/kg (0,004 til 0,005 mg/kg) op til maksimalt 400 mikrogram (0,4 mg) anvendes. Denne dosis kan gentages, om nødvendigt.

*Pædiatrisk population (1 måned til 12 år)*

En enkeltdosis på 200 mikrogram (0,2 mg) givet som intravenøs injektion bør anvendes. Alternativt kan en enkeltdosis på 4 til 8 mikrogram/kg givet som intravenøs injektion (0,004 til 0,008 mg/kg) op til maksimalt 200 mikrogram (0,2 mg) anvendes. Denne dosis kan gentages, om nødvendigt.

Revertering af residual ikke-depolariserende neuromuskulær blokade

*Voksne, unge over 12 år samt ældre*

200 mikrogram (0,2 mg) intravenøst pr. 1000 mikrogram (1 mg) neostigmin. Alternativt kan anvendes en dosis 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 dosis pyridostigmin. Glycopyrroniumbromid injektion kan administreres samtidigt og i samme sprøjte som kolinesterasehæmmeren. Denne indgivelsesmåde giver bedre kardiovaskulær stabilitet.

*Pædiatrisk population (1 måned til 12 år)*

10 mikrogram/kg (0,01 mg/kg) intravenøst med 50 mikrogram/kg (0,05 mg) neostigmin eller tilsvarende dosis pyridostigmin. Glycopyrroniumbromid injektion kan administreres samtidigt og i samme sprøjte som kolinesterasehæmmeren. Denne indgivelsesmåde giver bedre kardiovaskulær stabilitet.

Nedsat nyrefunktion

Reduktion af dosis bør overvejes hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4. og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for glycopyrroniumbromid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Som for andre antimuskarine midler: Snævervinklet glaukom, myasthenia gravis (store doser kvarternære ammoniumforbindelser har vist sig at blokere nikotinreceptorer i motoriske endeplader), paralytisk ileus, pylorusstenose, prostatahypertrofi.

Kombinationer af kolinesterasehæmmere og antimuskarine midler såsom neostigmin og glycopyrronium bør undgås hos patienter med forlænget QT-interval.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Antimuskarine midler bør anvendes med forsigtighed (på grund af øget risiko for bivirkninger) ved Downs syndrom, hos børn og ældre.

De bør også anvendes med forsigtighed ved gastroøsofageal reflukssygdom, diarré, colitis ulcerosa, akut myokardieinfarkt, thyreotoksikose, hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, tilstande kendetegnet ved takykardi (herunder hyperthyreose, hjerteinsufficiens, hjertekirurgi) på grund af den øgede hjertefrekvens, som administration af disse kan medføre, koronararteriesygdom og hjertearytmi, pyreksi (på grund af den svedhæmmende virkning), graviditet og amning. Da glycopyrronium har en svedhæmmende virkning, bør patienter med en forhøjet temperatur (især børn) observeres nøje.

På grund af en forlænget renal elimination bør gentagne eller høje glycopyrronium doser undgås hos patienter med uræmi. Antikolinergika kan forårsage ventrikulær arytmi, når de indgives under inhalationsanæstesi, især i forbindelse med halogenerede carbonhydrider.

I modsætning til atropin er glycopyrroniumbromid en kvarternær ammoniumforbindelse og passerer ikke blod-hjerne-barrieren. Det er derfor mindre sandsynligt, at glycopyrroniumbromid vil forårsage postoperativ konfusion, hvilket specielt er et problem mht. ældre. Sammenlignet med atropin har glycopyrronium reduceret kardiovaskulær og okulær virkning.

Glycopyrronium bromide "Martindale" indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.

Varigheden af effekten af Glycopyrronium bromide "Martindale" kan være forlænget hos patienter med nedsat nyrefunktion, da glycopyrrolat hovedsageligt udskilles uomdannet i urinen. Dosisreduktion kan være påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion

Injektionen kan øge takykardieffekten af sympatomimetika.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Mange lægemidler har en antimuskarin effekt. Samtidig brug af to eller flere af sådanne lægemidler kan øge bivirkninger som f.eks. tør mund, urinretention og forstoppelse. Samtidig brug kan også medføre konfusion hos ældre.

Antikolinergika kan forsinke absorption af andre lægemidler, der administreres samtidig.

Samtidig administration af antikolinergika og kortikosteroider kan medføre øget intraokulært tryk.

Samtidig brug af antikolinergika med langsomt opløselige digoxin tabletter kan medføre forhøjet digoxin-niveau i serum.

Ritodrin: Takykardi

Øgede antimuskarine bivirkninger: Amantadin, tricykliske antidepressiva, antihistaminer, clozapin, disopyramid, MAO-hæmmere, nefopam, pethidin, phenothiaziner (øgede antimuskarine bivirkninger, men reducerede plasmakoncentrationer).

Domperidon/metoclopramid: Gastrointestinal effekt antagoniseres.

Ketoconazol: Nedsat absorption af ketoconazol.

Levodopa: Muligvis nedsat absorption af levodopa

Memantin: Virkningen forstærkes muligvis af memantin.

Nitrater: Mulig nedsat virkning af sublinguale nitrater (manglende opløsning under tungen på grund af tør mund).

Parasympatomimetika: Virkning antagoniseres.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Glycopyrronium bromide "Martindale" til gravide kvinder. Data fra dyrestudier med glycopyrroniumbromid er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Glycopyrronium bromide "Martindale" bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om glycopyrroniumbromid udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Glycopyrronium bromide "Martindale" seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende glycopyrroniumbromids virkning på fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Glycopyrroniumbromid injektion anvendes i anæstesi. Det forventes ikke, at patienter vil føre motorkøretøj eller betjene maskiner under indflydelse af Glycopyrroniumbromid. Systemisk administration af antimuskarine midler kan imidlertid forårsage sløret syn, svimmelhed og andre bivirkninger, der kan svække patientens evne til at udføre krævende opgaver såsom at føre motorkøretøj. Disse aktiviteter bør ikke udføres, førend alle syns- eller balanceforstyrrelser er ophørt.

**4.8 Bivirkninger**

Antimuskarine midlers (såsom glycopyrroniumbromid) bivirkninger er grundlæggende forlængelser af de grundlæggende farmakologiske virkninger.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse. Hyppighed defineres ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabuleret liste over bivirkninger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Immunsystemet | Hypersensitivitet Angioødem | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Meget Almindelig |
| ForstoppelseKvalme Opkastning | Ikke kendt |
| Nyrer og urinveje | Urinretention | Almindelig – Meget Almindelig |
| Urge-inkontinens Vandladningsforstyrrelser | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Sløvhed | Almindelig – Meget almindelig |
| Konfusion \*\*Svimmelhed  | Ikke kendt |
| Øjne | Synsforstyrrelser | Almindelig – Meget almindelig |
| Snævervinklet glaukom | Meget sjælden |
|  | AkkommodationstabFotofobi | Ikke kendt |
| Hjerte | Takykardi, palpitationer og arytmi | Almindelig – Meget almindelig |
| Forbigående bradykardi  | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Reduceret bronkialsekretion | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | RødmeTør hudHæmmet svedafsondring | Ikke kendt |

\*\* Især hos ældre.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Glycopyrronium er et kvarternært ammoniummiddel, og symptomerne på overdosering er derfor perifere snarere end centrale.

Behandling

For at modvirke de perifere antikolinerge virkninger af glycopyrronium kan en kvarternær ammonium- kolinesterasehæmmer som f.eks. neostigminmethylsulfat gives i en dosis på 1000 mikrogram (1,0 mg) gives for hver 1000 mikrogram (1,0 mg) glycopyrronium­bromid, der vides at være blevet administreret parenteralt.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 03 AB 02. Midler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser, syntetiske anticholinergica, kvarternære ammoniumforb.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Glycopyrronium er en antimuskarin kvarternær ammoniumforbindelse med samme perifere virkninger som atropin. Det anvendes i forbindelse med anæstesi på samme måde som atropin. Givet som præanæstetisk medikation mindsker det risikoen for vagusbetinget hæmning af hjertet og reducerer spyt- og bronkialsekretion. Det kan administreres intra-operativt for at reducere bradykardi og hypotension induceret af lægemidler som f.eks. suxamethon, halothan eller propofol. Glycopyrroniumbromid kan anvendes før eller sammen med kolinesterasehæmmere som f.eks. neostigmin for at forhindre disses muskarine bivirkninger.

Antimuskarine midler er kompetitive hæmmere af acetylkolins virkning på de muskarine receptorer i de autonome effektorceller, der innerveres af parasympatiske (kolinerge postganglionære) nerver. De hæmmer også acetylkolins virkning på glat muskulatur uden kolinerg innervation.

Perifere antimuskarine virkninger, der ses ved dosisøgning er: Nedsat sekretion fra spyt-, bronkiale og svedkirtler, pupildilatation (mydriasis) og akkommodationsparalyse (cykloplegi), øget hjertefrekvens, vandladningsbesvær og reduceret gastrointestinal tonus, hæmning af mavesyresekretion.

Kvarternære ammoniumforbindelser har en lav fedtopløselighed og passerer derfor kun vanskeligt fedtmembraner såsom blod-hjerne-barrieren. De centrale virkninger er ubetydelige.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intravenøs administration indtræder virkningen inden for et minut og når maksimale aktivitet efter ca. 5 minutter.

Ved intramuskulær injektion opnås maksimal plasmakoncentration og indtrædelse af virkning inden for 30 minutter. Maksimal virkning indtræder efter ca. 30-45 minutter. Vagusblokerende virkning varer 2‑3 timer, og den hæmmende effekt på spytsekretionen fortsætter i 7‑8 timer. Der er en hurtigere absorptionshastighed, når glycopyrroniumbromid indsprøjtes i deltoidmusklen, snarere end i gluteal- eller vastus lateralismusklerne.

Fordeling

Cerebrospinalvæskeniveauer af glycopyrroniumbromid er under detektionsniveauet op til en time efter terapeutisk dosering.

Elimination

Efter intravenøs eller intramuskulær administration er 50 % af glycopyrroniumbromid udskilt i urinen efter 3 timer hos ikke-uræmiske patienter. Renal elimination er betydeligt forlænget hos patienter med uræmi. Betydelige mængder udskilles i galden. 85 % udskilles i urinen i løbet af 48 timer. Ca. 80 % af den udskilte mængde er uomdannet glycopyrroniumbromid eller aktive metabolitter. Selvom plasmahalveringstiden for glycopyrroniumbromid er inden for 75 minutter, kan målbare niveauer forblive i kroppen i op til 8 timer efter indgivelse.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier af akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser viser ikke relevante virkninger af glycopyrroniumbromid ud over dem, der allerede er beskrevet i andre afsnit af produktresuméet.

Reproduktionstoksicitet af glycopyrroniumbromid er kun utilstrækkeligt beskrevet i dyrestudier. Tilgængelige data fra rotte- og musestudier afslørede ikke teratogene virkninger. Dosisrelateret faldende konceptions- og overlevelsesrate ved afvænning er påvist hos rotter. Studier i hunde tyder på, at den nedsatte konceptionsrate kan skyldes en reduceret sædsekretion, som er evident ved høje glycopyrroniumbromid doser. Den kliniske relevans af disse resultater er uklar.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Glycopyrroniumbromid injektionsvæske har vist sig at være fysisk inkompatibel med følgende stoffer, der er almindeligt anvendt ved anæstesi: Diazepam, dimenhydrinat, methohexitalnatrium, pentazocin, pentobarbitalnatrium og thiopentalnatrium.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år

Anvendes straks efter åbning. Kassér eventuelt restindhold umiddelbart efter brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klare Type I glasampuller.

Pakningsstørrelser: 10×1 ml eller 10×3 ml pakket i en papkarton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning skal kasseres umiddelbart efter brug.

Glycopyrronium bromide "Martindale" injektionsvæske har vist sig at være fysisk kompatibel med følgende stoffer, der er almindeligt anvendt ved anæstesi: Butorphanol, lorazepam, droperidol og fentanylcitrat, levorphanoltartrat, pethidinhydrochlorid, morphinsulfat, neostigmin, promethazin og pyridostigmin.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ethypharm

194 Bureaux de la Colline, Batiment D

92 213 Saint-Cloud, Cedex

Frankrig

**Repræsentant**

Unimedic Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 60156

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 11. april 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 4. marts 2019