

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copneg 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Glykopyrrooniumbromidi	0,50 mg/ml
Neostigmiinimetilsulfaatti	2,50 mg/ml

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Copneg sisältää 3,7 mg natriumia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nondepolarisoivan (kompetitiivisen) residuaalisen hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoaminen.

Copneg on tarkoitettu lapsille ja aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

1–2 ml laskimoon 10–30 sekunnin kuluessa (annostus vastaa 2,5–5 mg neostigmiinimetilsulfaattia ja 0,5–1 mg glykopyrrooniumbromidia).

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 0,02 ml/kg laskimoon 10–30 sekunnin aikana (annostus vastaa 0,05 mg/kg neostigmiinimetilsulfaattia ja 0,01 mg/kg glykopyrrooniumbromidia).

Pediatriset potilaat

0,02 ml/kg laskimoon 10–30 sekunnin kuluessa (annostus vastaa 0,05 mg/kg neostigmiinimetilsulfaattia ja 0,01 mg/kg glykopyrrooniumbromidia).

Annostus voidaan toistaa, ellei hermo-lihassalpaus kumoudu riittävän hyvin. Yli 2 ml:n kokonaisannosta ei suositella, koska näin suuri neostigmiinimetilsulfaattiannos saattaisi aiheuttaa depolarisaatiosalpauksen.

Antotapa

Laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Virtsateiden mekaaninen tukos
- Maha-suolikanavan mekaaninen tukos
- Suksametonin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annettava varoen potilaille, joilla on glaukooma, astma, bradykardia, takykardia, epilepsia tai Parkinsonin tauti.

Maha-suolikanavan häiriö

Jos potilaalla on suolesa anastomoosi, antikoliinesterasien anto voi johtaa anastomoosin repeytymiseen tai suolensisällön vuotamiseen. Jos potilaalle on tehty vatsan alueen leikkaus tai virtsarakkoleikkaus, potilasta on seurattava tarkasti glykopyrroonium-neostigmiinihoidon aikana.

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on peritoniitti. Jos peritoniittiin epäillään liittyvän mekaaninen tukos, valmistetta ei saa antaa (ks. kohta 4.3).

Sydänhäiriö

Vaikka glykopyrroonium-neostigmiini vaikuttaa verenkiertoelimistöön vähemmän kuin atropiini-neostigmiini, antikolinergiset aineet lisäävät sydämen lyöntitiheyttä, ja niitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöitä, verenpainetauti tai tyreotoksikoosi.

Antikolinergisten aineiden antaminen anestesian aikana voi aiheuttaa ventrikulaariarytmian.

Neostigmiinin anto salpauksen kumoutumisen jälkeen tai annoksen suurentaminen suositusannosta suuremmaksi aiheuttaa paradoksisen heikkouden ja ylähengitysteiden kollapsin voimistumisen riskin.

Antikolinergiset vaikutukset

Kvaternaaristen ammoniumyhdisteiden on todettu suurina annoksina salpaavan päätelevyn nikotiinireseptoreita. Tämä tulee ottaa huomioon, ennen kuin valmistetta annetaan potilaille, joilla on myasthenia gravis.

Valmistetta tulee käyttää varoen kuumepotilaille, koska se estää hikoilua.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nondepolarisoivat hermo-lihasliitoksen salpaajat (esim. mivakurium): Mivakuriumin samanaikainen käyttö voi hidastaa hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoutumista anestesian aikana.

Beetasalpaajat: Samanaikainen käyttö voi heikentää neostigmiinin vaikutusta, mistä saattaa seurata bradykardia ja hypotensio.

Depolarisoivat hermo-lihasliitoksen salpaajat (esim. suksametonin): Neostigmiinia ei pidä antaa yhdessä suksametonin kanssa, sillä neostigmiini pidentää ja voimistaa depolarisoivia myoneuraalisia salpausvaikutuksia (ks. kohta 4.3).

Glukokortikoidit: Prednisoni, prednisoloni ja hydrokortisoni voivat heikentää neostigmiinin vaikutusta.

Ensimmäisen polven antikolinergiset antihistamiinit estävät neostigmiinin vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja glykopyrrooniumbromidin ja neostigmiinimetilsulfaatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Copneg-valmistetta saa antaa raskauden aikana vain huolellisen harkinnan jälkeen, kunnes käytöstä saadaan lisää kokemusta.

Imetys

Glykopyrrooniumbromidi erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta Copneg-valmisteen normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin.

Ei tiedetä, erittyykö neostigmiinimetilsulfaatti ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Hedelmällisyys

Glykopyrrooniumin ja neostigmiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glykopyrrooniumbromidia ja neostigmiinimetilsulfaattia käytetään anestesiassa. Ajaminen tai koneiden käyttö lääkkeen vaikutuksen alaisena on epätodennäköistä. Glykopyrrooniumbromidin anto voi aiheuttaa uneliaisuutta, näköhäiriöitä ja muita vaikutuksia, jotka heikentävät ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Potilas ei saa ryhtyä näihin toimiin ennen kuin on toipunut näistä haittavaikutuksista.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset (esim. suun kuivuus, uneliaisuus ja hikoilun estyminen) ovat yleisiä glykopyrrooniumin käytön yhteydessä tunnettujen farmakodynaamisten antikolinergisten vaikutusten seurauksena.

Neostigmiinin haittavaikutukset, kuten bradykardia ja maha-suolikanavan toiminnan kiihtyminen, liittyvät muskariinivaikutuksiin.

Nämä kaksi vaikuttavaa ainetta toimivat toistensa vastavaikuttajina.

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheydet on luokiteltu 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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, angioedeema	Tuntematon
Hermosto	Uneliaisuus	Yleinen
Silmät	Näköhäiriöt (glykopyrrooniumbromidi)	Melko harvinainen
Sydän	Bradykardia, takykardia, ventrikulaariarytmia	Yleinen
	Eteis-kammiokatkos (asteet I–III), hypotensio, henkeä uhkaavat rytmihäiriöt (mukaan lukien kammiovärinä), QT-ajan pidentyminen ja sydämenpysähdys	Harvinainen

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuus, syljenerityksen lisääntyminen, maha-suolikanavan toiminnan kiihtyminen	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsamishäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hikoilun estyminen	Yleinen
	Anafylaktinen reaktio (glykopyrrooniumbromidi)	Harvinainen

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
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoito riippuu hallitsevasta oireesta.

Neostigmiinin yliannostuksen merkkejä ovat bradykardia, syljenerityksen lisääntyminen, bronkospasmi, levottomuus, ahdistuneisuus, oksentelu ja raajojen kylmyys. Hengitystiekillä riski on olemassa.

Glykopyrrooniumbromidin yliannostuksen merkkejä ovat takykardia ja muut sydänvaikutukset, kuten sydämenpysähdys, ventrikulaariarytmia, bradykardia, eteis-kammiokatkos (asteet I–III), hypotensio, henkeä uhkaavat rytmihäiriöt (mukaan lukien kammiovärinä) ja QT-ajan pidentyminen.

Glykopyrrooniumbromidi on kvaternaarinen ammoniumyhdiste, joten yliannostuksen oireet ovat luonteeltaan pääasiassa perifeerisiä eivätkä sentraalisia.

Sentraalisesti vaikuttavat antikoliinesteraasilääkkeet, kuten fysostigmiini, ovat näin ollen tarpeettomia glykopyrrooniumbromidin yliannostuksen hoidossa.

Yliannostustapauksessa elintoimintojen (mukaan lukien sykettiheys, EKG, hengitys ja ruumiinlämpö) seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parasymptomimeetit, antikoliinesteraasit, ATC-koodi: N07AA51.

Glykopyrrolaatti on antikolinerginen kvaternaarinen ammoniumyhdiste.

Glykopyrrooniumbromidi ionisoituu hyvin fysiologisessa pH:ssa eikä siksi juuri läpäise veri-aivoestettä eikä istukkaa. Glykopyrrooniumbromidin vaikutus alkaa n. 3 minuutin kuluttua, eli jonkin verran hitaammin kuin atropiinin. Vaikutus kestää n. 4 tuntia.

Neostigmiinimetilsulfaatti on kvaternaarinen ammoniumantikoliiniesteraasi. Aika vaikutuksen alkamiseen eli nondepolarisoivilla aineilla anestesian yhteydessä aiheutetun lihasrelaksaation kumoamiseen on sama kuin glykopyrrooniumbromidilla (3 min).

Glykopyrrooniumbromidin ja neostigmiinimetilsulfaatin yhdistelmä aiheuttaa vähemmän alkuvaiheen takykardiaa ja antaa paremman suojan neostigmiinimetilsulfaatin myöhempiä kolinergisiä vaikutuksia vastaan kuin atropiinin ja neostigmiinimetilsulfaatin seos. Lisäksi keskushermostolliset antikolinergiset vaikutukset jäävät vähäisemmiksi, koska glykopyrrooniumbromidi tunkeutuu keskushermostoon vain vähäisessä määrin.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Glykopyrrooniumbromidin jakautumisesta on vain vähän tietoa. Kvaternaariset ammoniumantimuskariinit ionisoituvat hyvin fysiologisessa pH:ssa, ja niiden rasvaliukoisuus on heikko. Siten ne eivät läpäise helposti veri-aivoestettä tai istukkaa. Jakautumistutkimukset osoittavat, että neostigmiini jakautuu solunulkoiseen nesteeseen, maksaan ja munuaisiin.

Eliminaatio

Laskimonsisäisen annon jälkeen seerumin glykopyrrooniumbromidipitoisuus pienenee nopeasti niin, että 5 minuutin kuluttua seerumissa on alle 10 % annoksesta ja lääke on käytännöllisesti katsoen kokonaan poistunut ½–3 tunnin kuluttua annosta.

Glykopyrrooniumbromidin eliminaation puoliintumisaikaa ei ole määritetty. Pieni määrä glykopyrrooniumbromidia metaboloituu useiksi metaboliiteiksi. Glykopyrrooniumbromidi erittyy pääasiassa muuttumattomana sapen kautta ulosteeseen sekä virtsaan.

Neostigmiinimetilsulfaatti eliminoituu nopeasti. Laskimonsisäisen annon jälkeen puoliintumisaika plasmassa on 47–60 minuuttia, keskimääräinen puoliintumisaika 53 minuuttia.

Neostigmiinimetilsulfaatti erittyy pääasiassa virtsaan. Lisäksi se hydrolysoituu kolinieesteraasin vaikutuksesta ja metaboloituu maksassa mikrosomaalisten entsyymien vaikutuksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glykopyrrolaatin karsinogeenisuutta ja mutageenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaisissa eläintutkimuksissa.

Rotilla on havaittu annosriippuvaista hedelmöittymisen ja vieroitusvaiheen elossaolon vähenemistä. Koirilla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että tämä voi johtua siemennesteen erityksen vähentymisestä, jota on todettu suurten glykopyrrolaattiannosten yhteydessä. Kyseisen havainnon merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Glykopyrrooniumbromidin ja neostigmiinimetilsulfaatin yhdistelmästä ei ole tehty prekliinisiä toksisuuskokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti (E339)

Vedetön sitruunahappo (E330)

Natriumhydroksidi (E524)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasiampulli, jossa 1 ml injektionestettä, 10 x 1 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

39454

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.09.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Copneg 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Glykopyrroniumbromid	0,5 mg/ml
Neostigminmetylsulfat	2,5 mg/ml

Hjälpämne med känd effekt

Copneg innehåller 3,7 mg natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reversering av icke-depolariserande neuromuskulär blockad.

Copneg är avsett för vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

1-2 ml intravenöst under 10-30 sekunder (motsvarar en dos på 2,5-5 mg neostigminmetylsulfat och 0,5-1 mg glykopyrroniumbromid).

Alternativt kan man ge 0,02 ml/kg intravenöst under 10-30 sekunder (motsvarar en dos på 0,05 mg/kg neostigminmetylsulfat och 0,01 mg/kg glykopyrroniumbromid).

Pediatrik population

0,02 ml/kg intravenöst under 10-30 sekunder (motsvarar en dos på 0,05 mg/kg neostigminmetylsulfat och 0,01 mg/kg glykopyrroniumbromid).

Doserna kan upprepas om inte tillräcklig reversering av neuromuskulär blockad uppnåtts. Totala doser överskridande 2 ml rekommenderas inte då denna dos neostigminmetylsulfat kan ge depolariserande neuromuskulär blockad.

Administreringsätt

För intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Mekaniskt hinder i urinvägen
- Mekaniskt hinder i mag-tarmkanalen
- Samtidig användning av suxametonium (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Används med försiktighet till patienter med glaukom, astma, bradykardi, takykardi, epilepsi eller Parkinsons sjukdom.

Gastrointestinala störningar

Administrering av kolinesterashämmare till patienter med tarmanastomoser kan orsaka ruptur av anastomosen eller läckage av tarminnehåll. Patienter som genomgått operation av buk eller urinblåsa bör monitoreras noggrant under behandling med glykopyrrolonium-neostigmin.

Använd med försiktighet på patienter med peritonit. Använd inte om peritonit associeras med misstänkt mekaniskt hinder (se avsnitt 4.3).

Hjärtsjukdomar

Även om det visats att glykopyrrolonium-neostigmin har mindre inverkan på kardiovaskulära systemet än atropin-neostigmin bör antikolinergika användas med försiktighet på patienter med hjärtsvikt, hjärtarytmi, hypertension eller tyreotoxikos då dessa ökar hjärtrytmen.

Att ge antikolinergika under anestesi kan orsaka ventrikulär arytm.

Risk för paradoxal svaghet och ökad kollaps av de övre luftvägarna föreligger vid administrering av neostigmin efter återhämtning av reversblockad eller vid dos över det rekommenderade.

Antikolinergisk effekt

Kvartära ammoniumföreningar i stora doser har visat sig blockera nikotinreceptorerna på den neuromuskulära ändplattan. Detta måste utvärderas innan administrering till patienter med myastenia gravis.

Bör användas med försiktighet till patienter med ferberkramper på grund av den svettinhiberande effekten.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke depolariserande neuromuskulära blockerare (t.ex. mivakurium): Samtidig användning med mivakurium kan resultera i fördröjd återgång efter neuromuskulär blockad under anestesi.

Betablockerare: Samtidig användning kan reducera effekten av neostigmin med bradykardi och hypotension som möjliga konsekvenser.

Depolariserande neuromuskulära blockerare (t.ex. suxametonium): Ska inte ges tillsammans med suxametonium eftersom neostigmin förlänger och förstärker den depolariserande myoneurala blockaden (se avsnitt 4.3).

Glukokortikoider: Prednison, prednisolon och hydrokortison kan reducera effekten av neostigmin.

Första generationen antihistaminer med antikolinerg effekt hämmar effekten av neostigmin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av glykopyrroloniumbromid och neostigminmetylsulfat i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tills ytterligare erfarenheter föreligger ska Copneg endast ges under graviditet efter noggrann övervägning.

Amning

Glykopyrroloniumbromid utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser av Copneg förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Det är okänt om neostigminmetylsulfat utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Fertilitet

Det finns inga data om hur glykopyrrolonium och neostigmin påverkar mänsklig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glykopyrroloniumbromid och neostigminmetylsulfat används vid anestesi. Patienter förväntas inte framföra motorfordon eller använda maskiner under påverkan av läkemedlet. Administrering av glykopyrroloniumbromid kan orsaka dåsighet, synrubbingar och andra effekter som kan försämra förmågan att framföra motorfordon och använda maskiner. Dessa aktiviteter bör inte utföras förrän patienten är återställd från dessa biverkningar.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är vanligt med glykopyrrolonium på grund av farmakodynamisk antikolinerg effekt t.ex. muntorrhet, dåsighet, och hämning av svettning.

Biverkningar med neostigmin är relaterade till muskarina effekter som bradykardi och ökad gastrointestinal aktivitet.

De två respektive aktiva substanserna motverkar varandra.

Biverkningar anges nedan efter organsystem. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet, angioödem	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet	Vanliga
Ögon	Synrubbingar (glykopyrroloniumbromid)	Mindre vanliga
Hjärtat	Bradykardi, takykardi, ventrikulär arytm	Vanliga
	AV-block (grad I till III), hypotension, livshotande hjärtarytm (inklusive ventrikelflimmer), förlängt QT-intervall och hjärtstillestånd	Sällsynta
Magtarmkanalen	Muntorrhet, salivavsöndring, ökad gastrointestinal aktivitet	Vanliga
Njurar och urinvägar	Miktionsbesvär	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svettinhibering	Vanliga
	Anafylaktisk reaktion (glykopyrroniumbromid)	Sällsynta

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 till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Behandlingen vid överdosering beror på vilka symtom som dominerar.

Symtom på överdosering av neostigmin är bradykardi, salivavsöndring, bronkospasm, rastlöshet, ångest, kräkning och kalla extremiteter. Risk för andningsdepression föreligger.

Symtom på överdosering av glykopyrroniumbromid är takykardi och annan hjärtpåverkan såsom hjärtstillestånd, ventrikulär arytm, bradykardi, AV-block (grad I till III), hypotension, livshotande hjärtarytmier (inklusive ventrikelflimmer) och QT-förlängning. Eftersom glykopyrroniumbromid är en kvartär ammoniumförening är symtomen på överdosering framförallt perifera och inte centrala. Därför bör inte fysostigmin som verkar centralt ges vid överdosering av glykopyrroniumbromid.

Vid överdosering rekommenderas monitorering av vitala tecken inklusive hjärtrytm, EKG, respiration och temperatur.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: parasymptomimetika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N07AA51.

Glykopyrrolat är en kvartär ammoniumförening, med antikolinerga egenskaper.

Vid fysiologiskt pH är glykopyrroniumbromid till största delen joniserat och penetrerar därför i mycket ringa grad blodhjärn- eller placentabarriärerna. Anslagstiden för glykopyrroniumbromid är ca 3 minuter, vilket är något längre än för atropin. Effekten varar cirka 4 timmar.

Neostigminmetylsulfat är en kvartär ammonium antikolinergesteras. Anslagstiden är samma som för glykopyrroniumbromid (d.v.s. 3 minuter) för att bryta den muskelrelaxation som åstadkommit med non-depolariserande medel i samband med anestesi.

Glykopyrroniumbromid och neostigminmetylsulfat är associerade med mindre initial takykardi och bättre skydd mot den senare kolinerga effekten av neostigminmetylsulfat än en kombination av atropin och neostigminmetylsulfat. Dessutom begränsas kvarstående centrala antikolinerga effekter tack vare den ringa penetrationen av glykopyrroniumbromid i centrala nervsystemet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Informationen om distributionen av glykopyrroloniumbromid är väldigt begränsad. Vid fysiologiskt pH, är de kvartära ammonium antimuskarina väl joniserade och lipidlösligheten svag. Därav passerar de inte lätt blod-hjärnbarriären eller placentabarriären.

Distributionsstudier visar att neostigmin är lokaliserad i extracellulär vätska, lever och njure.

Eliminering

Koncentrationen av glykopyrroloniumbromid i serum sjunker snabbt efter intravenös administration och är mindre än 10 % av dosen efter 5 minuter. Läkemedlet har i praktiken eliminerats helt ½-3 timmar efter administration.

Elimineringshalveringstiden för glykopyrroloniumbromid har inte fastställts. En liten mängd av glykopyrroloniumbromid har metaboliserats till flera metaboliter. Glykopyrroloniumbromid utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via gallan till avföringen och urinen.

Neostigminmetylsulfat elimineras fort. Efter intravenös administration är halveringstiden i plasma 47-60 minuter, genomsnittliga halveringstiden är 53 minuter.

Neostigminmetylsulfat utsöndras huvudsakligen via urinen. Dessutom hydrolyseras den via kolinesteras och metaboliseras i levern av mikrosomala enzymer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga långtidsstudier har utförts för att bedöma den karcinogena och mutagena potentialen av glykopyrrolat.

I relation till dosen observerades minskad nivå av befruktning och överlevnad vid avvänjning hos råttor. Studier på hundar tyder på att detta kan bero på minskad sädesutsöndring som är tydligt vid höga dosen av glykopyrrolat. Signifikansen av detta för män är inte klar.

Inga prekliniska toxicitetsstudier har utförts på kombinationen av glykopyrroloniumbromid och neostigminmetylsulfat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339)

Citronsyra (vattenfri) (E330)

Natriumhydroxid (E524)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller med 1 ml lösning för injektion packad i 10 x1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39454

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.09.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats www.fimea.fi.