

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glycostigmin® -injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 2,5 mg neostigmiinimetilsulfaattia ja 0,5 mg glykopyrrooniumbromidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Natrium

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 2,97 mg natriumia vastaten 0,13 mmol/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kompetitiivisen nondepolarisoivan lihasrelaksantin aiheuttaman hermo-lihasliitoksen residuaalisalpausten kumoaminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja vanhuks

1,25–5 mg neostigmiinimetilsulfaattia ja 0,25–1 mg glykopyrrolaattia (= 0,5–2 ml Glycostigmin -injektionestettä) laskimoon 10–30 sekunnin kuluessa. Jos Glycostigmin -annos lasketaan millilitroina painokiloa kohti, 10–30 sekunnin kuluessa voidaan siis injisoida 0,01–0,02 ml/kg.

Pediatriset potilaat

0,02 ml/kg laskimoon 10–30 sekunnin kuluessa (50 mikrog/kg neostigmiinimetilsulfaattia ja 10 mikrog/kg glykopyrrolaattia).

Annos voidaan tarvittaessa toistaa, ellei hermo-lihasliitossalpaus kumoudu riittävästi. Maksimaalinen Glycostigmin -kokonaisannos on kuitenkin 2 ml.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Maha-suolikanavan tai virtsateiden mekaaninen tukos. Suksametonin aiheuttama lihasrelaksaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Glycostigmin -injektionestettä tulee antaa varoen potilaille, joilla on jokin sydänsairaus, kuten sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoimintaa tai rytmihäiriöitä.

Glycostigmin -valmistetta on käytettävä varoen myös jos potilaalla on verenpainetauti, tyreotoksikoosi, epilepsia, Parkinsonin tauti, korkea kuume, astma, taipumus bronkospasmiin tai

merkittävä bradykardia. Glykopyrrolaattia tulee antaa varoen potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma, prostatahyperplasia tai muu sairaus, johon liittyy virtsaretentio.

Glycostigmin -injektionestettä tulee antaa lihasrelaksaation kumoamiseen vasta, kun hermo-lihassalpaus on jo väistymässä. Jos relaksaatio kumotaan täydellisen hermo-lihassalpauksen aikana, potilaalle saattaa tulla niin sanottu jälkirelaksaatio.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Neostigmiinimetilsulfaatti vahvistaa suksametonin aiheuttamaa hermo-lihassalpausta, joten Glycostigmin -valmistetta ei tule käyttää suksametonin aiheuttaman lihasrelaksaation yhteydessä.

Eräät lääkkeet, kuten trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit ja eräät antihistamiinit, saattavat voimistaa glykopyrrolaatin antikolinergistä vaikutusta.

4.6 Raskaus ja imetys

Glykopyrrolaatin ja neostigmiinimetilsulfaatin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole tutkittu. Koska yhdisteet läpäisevät biologisia kalvoja huonosti, on niiden kulkeutuminen istukan läpi ja äidinmaitoon kerta-annoksen jälkeen vähäistä. Siksi sikiölle tai imeväiselle ei terapeuttisia annoksia käytettäessä todennäköisesti aiheudu merkittävää riskiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Neostigmiinimetilsulfaatin ja glykopyrrolaatin haittavaikutukset johtuvat lähinnä yhdisteiden farmakologisista vaikutuksista, ja ne ovat osittain toisilleen vastakkaisia.

Neostigmiinimetilsulfaatti saattaa aiheuttaa suun, nielun ja hengitysteiden eritteiden lisääntymistä, sydämen rytmihäiriötä, erityisesti bradykardiaa, ja maha-suolikanavan toiminnan kiihtymistä. Glykopyrrolaatin tavallisimmat haittavaikutukset ovat suun ja nielun kuivuminen, näköhäiriöt, silmän mukauttajalihaksen toimintahäiriöt, virtsaamisvaikeudet, erilaiset sydämen rytmihäiriöt, kuten takykardia ja palpitaatio, sekä hikoilun estyminen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 siitä, ovatko vallitsevina oireina antikoliniergiesteraasin vai antikolinergisen yhdisteen yliannostuksen oireet.

Neostigmiinimetilsulfaatin yliannostelun oireina vallitsevat muskariini-vaikutusten kaltaiset oireet, eli hengitysteiden ja maha-suolikanavan eritteiden lisääntyminen, bronkospasmi, vatsakrampit,

bradykardia ja sydämen rytmihäiriöt. Ne voidaan hoitaa glykopyrrolaatilla (0,2–0,6 mg/kg i.v.) tai atropiinilla (0,5–1,0 mg i.v.). Hätätapauksissa tulee muistaa, että atropiinin vaikutus alkaa nopeammin. Mahdollinen hengitysvajaus on tarvittaessa hoidettava mekaanisesti.

Glykopyrrolaatin yliannostelun oireet (takykardia, kammiolisälyönnit ja muut rytmihäiriöt) voidaan hoitaa antamalla saman verran neostigmiinia (= 1 mg neostigmiinimetilsulfaattia 1 mg:n glykopyrrolaattiannosta kohti). Koska glykopyrrolaatin yliannostuksen oireet ovat pääasiassa perifeerisiä, ei fysostigmiinin käyttö yleensä ole tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parasymptomimeetit, antikoliinesterasit

ATC-koodi: N07AA51

Glykopyrrolaatti on epäselektiivinen muskariinireseptoreita salpaava lääkeaine, joka on stabiili, vesiliukoinen kvaternaarinen amiini. Antikolinergisten ominaisuuksien lisäksi sillä saattaa olla histamiinin H₂-reseptoreja salpaavaa vaikutusta. Glykopyrrolaatti lisää sydämen syketaajuutta mutta ei pieninä annoksina käytettäessä aiheuta kolinomimeettistä bradykardiaa. Kvaternaarisena, vesiliukoisena ja fysiologisessa pH:ssa runsaasti ionisoituneena glykopyrrolaatti läpäisee huonosti biologisia kalvoja, kuten veri-aivoesteen ja istukan, minkä vuoksi keskushermostovaikutukset ja vaikutukset sikiöön ovat harvinaisia. Glykopyrrolaatti ja neostigmiini ovat molemmat kvaternaarisia yhdisteitä, joten niiden lihasrelaksaatiota kumoava vaikutus alkaa yhtä nopeasti. Niinpä taky- ja bradykardiaa sekä sydämen rytmihäiriöitä esiintyy suhteellisen harvoin.

Neostigmiinimetilsulfaatti on kvaternaarinen yhdiste, joka estää kompetitiivisesti koliinesterasaa ja lisää siten asetyylikoliinin määrää hermo-lihasliitoksissa ja parasympaattisen hermoston postganglionarisissa hermopääte-elinliitoksissa. Neostigmiinin asetyylikoliinin määrää hermo-lihasliitoksissa lisäävää vaikutusta käytetään hyväksi nondepolarisoivan lihasrelaksantin vaikutusta kumottaessa. Massavaikutuslain mukaan nondepolarisoiva lihasrelaksantti syrjäytyy näin reseptoreistaan ja lihasrelaksaatio kumoutuu. Tämä ei ole kuitenkaan mahdollista, jos kaikki reseptorit ovat lihasrelaksantin salpaamia.

5.2 Farmakokineetiikka

Glykopyrrolaatin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 1/2–1 tuntia. Glykopyrrolaatin lyhyt puoliintumisaika johtuu lähinnä sen pienestä jakautumistilavuudesta (0,6 l/kg). Terveillä vanhuksilla glykopyrrolaatin eliminaation puoliintumisaika on noin tunnin pidempi kuin muilla, mikä johtuu lähinnä munuaispuhdistuman pienenemisestä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla glykopyrrolaatin eliminaation puoliintumisaika pitenee 2,5-kertaiseksi. Alle 1-vuotiailla lapsilla eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia, kun se 1–3-vuotiailla lapsilla on vain 45 minuuttia. Glykopyrrolaattiannoksesta 80 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Kvaternaarisena yhdisteenä glykopyrrolaatti kulkeutuu selkäydinnesteeseen ja istukan läpi huomattavasti hitaammin ja epätäydellisemmin kuin ne antikolinergit, joiden rakenne on tertiäärinen. Plasman glykopyrrolaattipitoisuuden ja kliinisen vasteen välillä ei ole todettu selvää korrelaatiota.

Neostigmiinin eliminaation puoliintumisaika on 1–2 tuntia. Noin 15–20 % neostigmiinista sitoutuu proteiineihin. Neostigmiini läpäisee veri-aivoesteen huonosti. Neostigmiini erittyy virtsaan sekä muuttumattomana että kvaternaarisena alkoholijohdannaisena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tieto puuttuu yhdistelmästä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 x 1 ml, 25 x 1 ml, 50 x 1 ml

Väritön, lasinen ampulli, ampullin kaulassa vihreä rengas.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10970

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. toukokuuta 1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glycostigmin[®] injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 2,5 mg neostigminmetilsulfat och 0,5 mg glykopyrroloniumbromid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium:

Varje ml injektionsvätska innehåller 2,97 mg natrium motsvarande 0,13 mmol/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Beskrivning av preparatet: klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reversering av neuromuskulär residualblockad framkallad av icke-depolariserande kompetitiva muskelrelaxantia.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och äldre

1,25–5 mg neostigminmetilsulfat och 0,25–1 mg glykopyrrolat (= 0,5–2 ml Glycostigmin injektionsvätska) intravenöst under 10–30 sekunder. Om dosen beräknas i milliliter per vikt i kilo, innebär detta alltså en dos på 0,01–0,02 ml/kg under 10–30 sekunder.

Pediatrisk population

0,02 ml/kg intravenöst under 10–30 sekunder (50 mikrog/kg neostigminmetilsulfat och 10 mikrog/kg glykopyrrolat).

Dosen kan vid behov upprepas om den neuromuskulära blockaden inte upphävs i tillräcklig grad. Den maximala totala Glycostigmin-dosen är i vilket fall som helst 2 ml.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Mekanisk obstruktion i magtarmkanal eller urinvägar. Suxametoninducerad muskelrelaxation.

4.4 Varningar och försiktighet

Glycostigmin injektionsvätska ska administreras med försiktighet till patienter med hjärtsjukdom, såsom kranskärlsjukdom, hjärtsvikt eller arytmier.

Glycostigmin ska användas med försiktighet även till patienter med hypertoni, tyreotoxikos, epilepsi, Parkinsons sjukdom, hög feber, astma, tendens till bronkospasmer eller betydande bradykardi. Glykopyrrolat ska ges med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller annan sjukdom förknippad med urinretention.

Glycostigmin injektionsvätska ska ges för reversering av muskelrelaxation först då den neuromuskulära blockaden redan är på återgång. Om relaxeringen reverseras helt under pågående neuromuskulär blockad, kan patienten drabbas av s.k. efterrelaxation.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Neostigminmetilsulfat förstärker suxametoninducerad neuromuskulär blockad och Glycostigmin ska därför inte användas i samband med suxametoninducerad muskelrelaxation.

Vissa läkemedel, såsom tricykliska antidepressiva, neuroleptika och vissa antihistaminer, kan förstärka den antikolinerga effekten av glykopyrrolat.

4.6 Graviditet och amning

Säkerhet av glykopyrrolat och neostigminmetilsulfat i samband med graviditet och amning har inte studerats. Eftersom dessa ämnen passerar dåligt genom biologiska filmer, är passagen genom placenta och utsöndringen i bröstmjolk liten. Terapeutiska doser utgör därmed antagligen ingen betydande risk för foster eller för barn som ammas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som orsakas av neostigminmetilsulfat och glykopyrrolat beror främst på substansernas farmakologiska effekter, och de är delvis varandras motsatser.

Neostigminmetilsulfat kan leda till en ökad sekretion i mun, svalg och andningsvägar, till hjärtarytmier (särskilt bradykardi) samt till ökad aktivitet i mage och tarm. De vanligaste biverkningarna av glykopyrrolat är en torr känsla i mun och svalg, synstörningar, funktionsstörningar i ögats ciliarmuskel, urineringssvårigheter, olika arytmier (som takykardi och palpitationer) samt förhindrad transpiration.

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 om symtomen är övervägande antikolinesterasorsakade symtom eller antikolinerga symtom.

Vid en överdosering av neostigminmetilsulfat överväger muskarinartade effekter, d.v.s. en ökad sekretutsöndring i andningsvägar och magtarmkanal, bronkospasmer, magkramper, bradykardi och övriga hjärtarytmier. Dessa kan behandlas med glykopyrrolat (0,2–0,6 mg/kg i.v.) eller atropin (0,5–1,0 mg i.v.). I nödfall bör man minnas att effekten av atropin sätter in fortare. Eventuell andningssvikt ska vid behov behandlas med mekanisk ventilering.

Symtomen på en överdosering av glykopyrrolat (takykardi, kammarextrasystoli och övriga hjärtarytmier) kan behandlas med en motsvarande dos av neostigmin (= 1 mg neostigminmetilsulfat per varje 1 mg av glykopyrrolat). Eftersom symtomen på en överdos av glykopyrrolat främst är perifera, krävs i allmänhet inte användning av fysostigmin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Parasympatomimetika, kolinesterashämmare
ATC-kod: N07AA51

Glykopyrrolat är en icke-selektiv hämmare av muskarinreceptorerna som till sin kemiska struktur är en vattenlöslig, kvartär amin. Utöver sina antikolinerga egenskaper, kan detta läkemedel ha histamin H₂-receptorblockerande effekt. Glykopyrrolat ökar hjärtats slagfrekvens, men orsakar ingen kolinomimetisk bradykardi vid låga doser. Glykopyrrolat är ett kvartärt, vattenlösligt ämne som förekommer främst i jonform vid fysiologiska pH-värden. Dessa egenskaper gör att det passerar biologiska filmer (såsom hjärn-blodbarriären och placenta) endast i liten utsträckning, och CNS-effekter samt fosterpåverkan är därmed sällsynt. Glykopyrrolat och neostigmin är bägge kvartära substanser, vilket gör att deras muskelrelaxationsreverserade effekt sätter in lika fort. Taky- och bradykardi samt övriga hjärtarytmier förekommer därför relativt sällan.

Neostigminmetilsulfat är ett kvartärt ämne som ger en kompetitiv hämning av kolinesteras och därmed ökar mängden acetylcolin i de neuromuskulära synapserna samt i de postganglionära nerv-organsynapserna i det parasympatiska nervsystemet. Neostigmins förmåga att öka mängden acetylcolin i de neuromuskulära synapserna utnyttjas för att upphäva effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia. Lagen om massans inflytande gör att den icke-depolariserande muskelrelaxantian trängs undan från receptorerna och muskelrelaxationen upphävs. Detta är dock inte möjligt om alla receptorer är blockerade av muskelrelaxantia.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eliminationsfasens halveringstid för glykopyrrolat är cirka ½ - 1 timme. Den korta halveringstiden beror främst på den låga distributionsvolymen hos glykopyrrolat (0,6 l/kg). Hos friska äldre personer är halveringstiden för glykopyrrolat cirka en timme längre än hos andra, vilket främst beror på en nedsatt renal clearance. Hos personer med gravt nedsatt njurfunktion kommer halveringstiden för glykopyrrolat att vara 2,5 gånger längre än normalt. Hos barn under 1 år är halveringstiden cirka 2 timmar, men hos barn i åldern 1–3 år endast 45 minuter. 80 % av glykopyrrolatdosen utsöndras i oförändrad form i urinen.

Då glykopyrrolat är ett kvaternärt ämne, är ämnets passage till spinalvätskan och genom placentan långsammare och mer ofullständig än hos antikolinergika med tertiär struktur. Ingen tydlig, direkt korrelation mellan halten av glykopyrrolat i plasma och det kliniska terapivaret har konstaterats.

Eliminationsfasens halveringstid för neostigmin är 1–2 timmar. Cirka 15–20 % av neostigmindosen binds till plasmaproteinerna. Neostigmin passerar blod-hjärnbarriären dåligt. Neostigmin utsöndras i urinen både i oförändrad form och i form av kvaternärt alkoholderivat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Information gällande kombinationen saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat, citronsyramonohydrat, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1 ml, 25 x 1 ml, 50 x 1 ml.

Färglös glasampull med grön ring runt ampullhalsen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Oy, PB 1406, 00101 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10970

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 maj 1993

Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.1.2022