

Glykopyrroniumbromid Accord

M R EF**Accord Healthcare AB**

Injektionsvätska, lösning 200 mikrog/ml
(Klar, färglös lösning.)

Syntetiska antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar

Aktiv substans:

Glykopyrronium

ATC-kod:

A03AB02

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-04-12.

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. Preoperativt för att minska salivsekretion i munhåla, luftrör och svalg och för att minska surhetsgraden på innehållet i magsäcken.
3. Preoperativt eller under operation för att minska eller förhindra intraoperativ bradykardi som förknippas med användning av suxametonium eller beror på kardiella vagala reflexer.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

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 glykopyrronium bör undvikas till patienter med förlängt QT-intervall.

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 långvarig och besvärande muntorrhet som kan vara obehaglig för patienten.

Barn (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 måste 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.

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

En engångsdos på 200 mikrogram (0,2 mg) som intravenös injektion måste 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. Glykopyrroniumbromid kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det här administreringssättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

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

10 mikrogram (0,01 mg/kg) intravenöst med 50 mikrogram (0,05 mg) neostigmin eller motsvarande dos pyridostigmin.

Glykopyrroniumbromid kan injiceras samtidigt och i samma spruta som kolinesterashämmaren. Det här administrerings sättet leder till bättre kardiovaskulär stabilitet.

Administrerings sätt:

Glykopyrroniumbromid är avsett för intravenös eller intramuskulär injektion.

Varningar och försiktighet

Eftersom glykopyrroniumbromid orsakar takykardi rekommenderas extrem försiktighet till patienter med tyreotoxikos, kranskärslsjukdom, hjärtarytmier, hypertoni, kronisk hjärtsvikt och hjärtinsufficiens. Eftersom glykopyrroniumbromid hämmar svettning måste patienter med ökad temperatur (speciellt barn) observeras noggrant.

Det ska användas med försiktighet till patienter med gastroesofageal refluxsjukdom, diarré, ulcerös kolit och akut hjärtinfarkt.

Antikolinergika kan orsaka ventrikulära arytmier vid administrering under inhalationsanestesi, speciellt i tillsammans med halogenerade kolväten.

Till skillnad från atropin är glykopyrroniumbromid 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 glykopyrroniumbromid mindre kardiovaskulära och okulära effekter.

Interaktioner

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.

Graviditet

Kategori B:3.

Vid användning enligt indikation har djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter) mycket begränsad relevans. Användning vid human graviditet har inte utvärderats systemiskt. Läkemedlet får bara användas vid graviditet om det anses vara nödvändigt.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om glykopyrroniumbromid utsöndras i bröstmjolk. Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades dock i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Användning av glykopyrroniumbromid till ammande kvinnor bör bara övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan är större än den eventuella risken för barnet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Kör och använd bara tunga maskiner om den aktiva substansen inte påverkar mental eller fysisk förmåga.

Biverkningar

Glykopyrroniumbromid kan orsaka följande biverkningar som är förlängningar av dess fundamental farmakologiska effekter: muntorrhet, miktionssvårigheter, störningar av ögats ackommodationsförmåga, takykardi, palpitationer, hämning av svettning. Biverkningar av antimuskariner omfattar förstoppning, övergående bradykardi (följt av takykardi, palpitationer och arytmier), minskade bronkiella sekretioner, urinträngning, urintretention, dilatation av pupillerna med nedsatt ackommodationsförmåga, ljuskänslighet, hudrodnad och torr hud.

Biverkningar som uppträder ibland omfattar förvirring (framför allt hos äldre), illamående, kräkningar och yrsel. I mycket sällsynta fall kan trångvinkelglaukom uppträda.

Följande biverkningar har också rapporterats, men deras frekvens är inte känd

- Överkänslighet,
- Angioödem

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Eftersom glykopyrroniumbromid är en kvartär ammoniumförening är symtomen på överdosering perifera snarare än centrala till sin natur. För att bekämpa perifera antikolinerga effekter kan en kolinesterashämmare som är en kvartär ammoniumförening, t.ex. neostigminmetylsulfat ges i en dos på 1 000 mikrogram (1,0 mg) för varje 1 000 mikrogram (1,0 mg) glykopyrroniumbromid som har administrerats parenteralt.

Farmakodynamik

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.

Glykopyrroniumbromid 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 glykopyrroniumbromid 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 glykopyrroniumbromid har med framgång använts som ett tillägg för reversering med neostigmin när atropin har använts

som preoperativt antikolinergikum. Användning av injektion av glykopyrroniumbromid som ett tillägg för reversering med neostigmin av icke-depolariserande muskelavslappningsmedel förknippas med mindre initial takykardi och bättre skydd mot kolinergera effekter av neostigmin jämfört med reversering med en blandning av neostigmin och atropin.

Farmakokinetik

Glykopyrroniumbromid distribueras och/eller utsöndras snabbt efter intravenös administrering. Den terminala elimineringsfasen är relativt långsam med kvantifierbara plasmanivåer som kvarstår upp till 8 timmar efter administrering. Maximala effekter inträder cirka 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. Vid intravenös injektion ses i allmänhet effekt inom en minut.

Prekliniska uppgifter

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 injektion och rinorré. Inga förändringar av organsvikt noterades och histopatologi visade inga aktiva substansrelaterade förändringar.

Även om reproduktionsstudier på råttor och kanin inte visade några teratogena effekter av glykopyrroniumbromid har säkerhet vid human graviditet och amning inte fastställts. Minskade

konceptionsfrekvenser och överlevnad vid avvänjning observerades på ett dosrelaterat sätt hos råttor. 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 metaboliter) utsöndrades i mjölk hos lakterande råttor och nådde koncentrationer som var 10 gånger högre i mjölken än i blodet hos moderdjuret.

Innehåll

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.

Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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.

Injektion av glykopyrroniumbromid har visat sig vara fysikaliskt inkompatibel med följande preparat som vanligtvis används vid anestesi: diazepam, dimenhydrinat, metohexitonnatrium, pentazocin, pentobarbitalnatrium, tiopentalnatrium.

Detta läkemedel ska administreras direkt utan beredning med någon spädningsvätska.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för glykopyrron är framtagen av företaget Novartis för Enurev Breezhaler, Seebri Breezhaler, Tovanor Breezhaler, Ultibro Breezhaler, Ulunar Breezhaler, Xoterna Breezhaler

Miljörisk: Användning av glykopyrron har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Glykopyrron är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Glykopyrron har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 0.1967 \text{ kg } (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0000295 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.1967 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Harlan Laboratories Study C13436):

ErC50 72 h (growth rate) > 100 mg/L

NOEC = 7.5 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 33.0 mg/L (OECD 202) (Harlan Laboratories Study C13425)

Fish (Danio rerio):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 100 mg/L (OECD 203) (Harlan Laboratories Study C10040)

PNEC = 33.0 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor used if acute toxicity data for three trophic levels is available. EC50 for *Daphnia magna* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.0000295 \mu\text{g/L} / 33.0 \mu\text{g/L} = 0.00000089$, i.e.

$PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of glycopyrronium bromide has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0 % degradation in 28 days (OECD 301A) (Harlan Laboratories Study C13447)

Justification of chosen degradation phrase:

Glycopyrronium bromide is not readily biodegradable. The phrase "Glycopyrronium bromide is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P_{ow} = -2.1$ (OECD 107). (Harlan Laboratories Study C13403)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, glycopyrronium bromide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Following inhalation of single and repeated once-daily doses between 50 and 200 μg glycopyrronium by healthy volunteers and patients with COPD mean renal clearance of glycopyrronium was in the range of 17.4 and 24.4 L/h. Active tubular secretion contributes to the renal elimination of glycopyrronium. Up to 20% of the dose was found in urine as parent drug. (Novartis Core Data Sheet, 2016)

PBT/vPvB assessment

According to the established EU criteria, glycopyrronium bromide cannot be regarded as a PBT/vPvB substance, as it has low potential for bioaccumulation and is not toxic.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- Harlan Laboratories Study C13436. Toxicity of NVA237 A5 to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C13425. Acute toxicity of NVA237 A5 to *Daphnia magna* in a 48-hour immobilization test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C10040. Acute toxicity of NVA237 A5 to zebra fish (*Brachydanio rerio*) in a 96-hour test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C13447. Ready biodegradability of NVA237 A5 in a DOC Die-Away test. Final report: 09 February 2009.
- Harlan Laboratories Study C13403. Determination of the water solubility and the partition coefficient (n-octanol/water). Final report: 15 June 2009.
- Novartis Core Data Sheet, SEEBRI™ BREEZHALER® (Glycopyrronium bromide, NVA237), Version 2.1, 19 May 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Används omedelbart efter öppnandet.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Endast för engångsbruk. Allt kvarvarande innehåll ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 200 mikrog/ml Klar, färglös lösning.

10 x 1 milliliter ampull (fri prissättning), EF