

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glycopyrroniumbromid Accord 200 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält jeweils 200 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid.

für die 3 ml Ampulle:
3 ml enthalten jeweils 600 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält 3,5 mg (0,15 mmol) Natrium pro Milliliter.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Durchsichtige, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Zum Schutz vor den peripheren muskarinergen Nebenwirkungen von Anticholinesterasen (z.B. Neostigmin und Pyridostigmin), die verwendet werden zur Aufhebung neuromuskulärer Restblockaden durch nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien.
2. Als Antimuskarinikum in der Narkose-Prämedikation zur Verminderung der Speichel-, Tracheal-, Bronchial- und Pharyngeal-Sekretion und zur Verringerung der Magensäureproduktion.
3. Als prä- oder intraoperatives Antimuskarinikum zur Vermeidung oder Abschwächung intraoperativ auftretender Bradykardien, die auf den Gebrauch von Suxamethonium oder auf vagale Reflexe zurückgehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prämedikation:
Erwachsene und ältere Patienten:

200 bis 400 Mikrogramm (0,2 mg bis 0,4 mg), intravenös oder intramuskulär vor der Narkoseinduktion injiziert. Alternativ kann eine Dosis von 4 bis 5 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,005 mg/kg) bis zu einer Maximaldosis

400 Mikrogramm (0,4 mg) verwendet werden. Höhere Dosierungen können einen starken und prolongierten, den Speichelfluss hemmenden Effekt hervorrufen, der für den Patienten unangenehm sein kann.

Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre):

4 bis 8 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,008 mg/kg) bis zur Maximaldosis von Glycopyrroniumbromid Accord 200 Mikrogramm (0,2 mg), intravenös oder intramuskulär vor der Narkoseinduktion injiziert. Höhere Dosierungen können einen starken und prolongierten, den Speichelfluss hemmenden Effekt hervorrufen, der für den Patienten unangenehm sein kann.

Intraoperativer Gebrauch:
Erwachsene und ältere Patienten:

Intravenöse Einzelinjektion von 200 bis 400 Mikrogramm (0,2 bis 0,4 mg). Alternativ kann eine Einzeldosis von 4 bis 5 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,005 mg/kg) bis zur Maximaldosis von 400 Mikrogramm (0,4 mg) verabreicht werden. Bei Bedarf ist diese Dosis zu wiederholen.

Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre):

Intravenöse Einzelinjektion von Glycopyrroniumbromid Accord 200 Mikrogramm (0,2 mg). Alternativ kann eine Einzeldosis von 4 bis 8 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,008 mg/kg) bis zur Maximaldosis von Glycopyrroniumbromid Accord von 200 Mikrogramm (0,2 mg) verabreicht werden. Bei Bedarf ist diese Dosis zu wiederholen.

Zur Behebung nicht-depolarisierender neuromuskulärer Restblockaden:

Erwachsene und ältere Patienten:

200 Mikrogramm (0,2 mg) intravenös pro 1000 Mikrogramm (1 mg) Neostigmin oder der entsprechenden Dosis Pyridostigmin. Alternativ kann eine Dosis von 10 bis 15 Mikrogramm/kg (0,01 bis 0,015 mg/kg) intravenös mit 50 Mikrogramm/kg (0,05 mg/kg) Neostigmin oder der entsprechenden Dosis Pyridostigmin verabreicht werden. Glycopyrroniumbromid kann gleichzeitig mit und mit derselben Spritze wie die Anticholinesterase verabreicht werden. Diese Verabreichungsmethode gewährleistet eine höhere kardiovaskuläre Stabilität.

Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre):

10 Mikrogramm/kg (0,01 mg/kg) intravenös mit 50 Mikrogramm/kg (0,05 mg/kg) Neostigmin oder der entsprechenden Dosis Pyridostigmin. Glycopyrroniumbromid kann gleichzeitig mit und mit derselben Spritze wie die Anticholinesterase verabreicht werden. Diese Verabreichungsmethode gewährleistet eine höhere kardiovaskuläre Stabilität.

Art der Anwendung:

Glycopyrroniumbromid kann intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Ebenso wie bei anderen Antimuskarinika: Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis (große Dosierungen quaternärer Ammoniumverbindungen blockieren erwiesenermaßen die Endplatten-Nikotinrezeptoren); paralytischer Ileus; Pylorusstenose; vergrößerte Prostata.

Kombinationen aus Anticholinesterasen-Antimuskarinika wie Neostigmin plus Glycopyrronium sind bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall zu vermeiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Glycopyrroniumbromid Tachykardien verursacht, ist bei Patienten mit Thyreotoxikose, koronarer Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Herzinsuffizienz äußerste Vorsicht geboten. Da Glycopyrroniumbromid die Schweißsekretion vermindert, müssen Patienten mit erhöhter Körpertemperatur (besonders Kinder) genau beobachtet werden.

Glycopyrroniumbromid muss bei Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit, Durchfall, Colitis Ulcerosa und akutem Myokardinfarkt mit Vorsicht angewendet werden.

Anticholinerge Arzneimittel können ventrikuläre Herzrhythmusstörungen verursachen, wenn sie während der Inhalationsnarkose verabreicht werden, insbesondere in Verbindung mit Halogenkohlenwasserstoffen.

Im Gegensatz zu Atropin ist Glycopyrroniumbromid eine quaternäre Ammoniumverbindung und überwindet

die Blut-Hirnschranke nicht. Postoperative Verwirrtheit, die sich insbesondere bei älteren Patienten äußert, ist demnach weniger wahrscheinlich. Im Vergleich mit Atropin sind die kardiovaskulären und okularen Auswirkungen von Glycopyrroniumbromid reduziert.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die Arzneimittel mit antimuskariner Wirkung einnehmen, z.B. MAOIs, Amantadin, Clozapin, trizyklische Antidepressiva und Nefopam, besteht ein erhöhtes Risiko von durch Antimuskarinika hervorgerufenen Nebenwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Für die indizierte Anwendung sind tierexperimentelle Studien (siehe Abschnitt 5.3) von sehr begrenzter Relevanz. Die Anwendung während der Schwangerschaft wurde beim Menschen nicht systematisch untersucht. Dieses Arzneimittel darf in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies als zwingend notwendig erachtet wird.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrroniumbromid beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Jedoch wurde Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) bei lactierenden Ratten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Glycopyrroniumbromid bei stillenden Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Frau größer ist als jedmögliches Risiko für das Kind (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Von einer aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen schwerer Maschinen wird abgeraten, solange nicht nachgewiesen wurde, dass der Wirkstoff keine Auswirkungen auf die mentalen oder körperlichen Fähigkeiten hat.

4.8 Nebenwirkungen

Glycopyrroniumbromid kann die folgenden Nebenwirkungen verursachen, die auf seine zugrundeliegenden pharmakologischen Wirkungsmechanismen zurückzuführen sind: Mundtrockenheit, Harnverhalt, Akkommodationsstörungen, Tachykardie, Palpitationen, verminderte Schweißsekretion. Zu den Nebenwirkungen von Antimuskarinika gehören Verstopfung, vorübergehende Bradykardie (gefolgt von Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen), verminderte Bronchialsekretion, Harndrang und -Verhalt, erweiterte Pupillen mit Akkommodationsverlust, Photophobie, gerötete und trockene Haut.

Zu den gelegentlich berichteten Nebenwirkungen gehören Verwirrtheit (insbesondere bei älteren Personen) Übelkeit, Erbrechen und Schwindel; sehr selten wurde auch ein Engwinkelglaukom berichtet.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls berichtet, aber ihre Häufigkeit kann auf der Basis der vorhandenen Daten nicht bestimmt werden

- Überempfindlichkeit
- Angioödem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Da Glycopyrroniumbromid eine quaternäre Ammoniumverbindung ist, sind die Symptome einer Überdosierung eher peripherer als zentraler Natur. Zur Bekämpfung peripherer anticholinergener Wirkungen kann ein quaternärer Ammonium-Cholinesterasehemmer wie Neostigmin-Methylsulfat in einer Dosierung von 1000 Mikrogramm (1,0 mg) pro 1000 Mikrogramm (1,0 mg) parenteral verabreichtem Glycopyrroniumbromid gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Synthetische Anticholinergika, quaternäre Ammoniumverbindungen
ATC-Code: A03AB02

Wie andere Anticholinergika hemmt Glycopyrroniumbromid die Wirkung von Acetylcholin an Strukturen, die durch postganglionäre cholinerge Nerven innerviert sind, und an glatten Muskelzellen, die auf Acetylcholin empfindlich sind, aber keine cholinerge Innervation besitzen. Derartige periphere cholinerge Rezeptoren befinden sich an autonomen Effektorzellen der glatten Muskulatur, des Herzmuskels, dem Sinusknoten, dem AV-Knoten, den exokrinen Drüsen und in beschränktem Ausmaß in den autonomen Ganglien. Daher verringert Glycopyrroniumbromid Volumen und freie Säure von gastrischen Sekreten und kontrolliert die übermäßige pharyngeale, tracheale und bronchiale Sekretion. Glycopyrroniumbromid antagonisiert muskarinerge Symptome (z.B.: Bronchorrhoe, Bronchospasmus, Bradykardie und intestinale Hypermotilität), die durch cholinerge Substanzen wie Anticholinesterasen ausgelöst werden.

Im Gegensatz zu Atropin und Scopolamin, welche als nichtpolare tertiäre Amine Lipidbarrieren leicht durchdringen, begrenzt die polare quaternäre Ammoniumgruppe von Glycopyrroniumbromid seine Penetrationsfähigkeit durch Lipidmembrane wie die Blut-Hirn-Schranke.

Injektionen mit Glycopyrroniumbromid wurden erfolgreich als Zusatz zur Antagonisierung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien mit Neostigmin eingesetzt, wenn Atropin als präoperatives Anticholinergikum verwendet wurde. Die Anwendung von Glycopyrroniumbromid als Zusatz zur Antagonisierung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien wird, verglichen mit Antagonisierung durch eine Kombination von Neostigmin und Atropin, mit einer reduzierten Rate anfänglicher Tachykardie und verbessertem Schutz vor den cholinergen Eigenschaften von Neostigmin assoziiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Glycopyrroniumbromid wird nach der intravenösen Verabreichung rasch verteilt und/oder ausgeschieden. Die terminale Eliminationsphase ist relativ langsam und quantifizierbare Plasmaspiegel sind bis zu 8 Stunden

nach der Verabreichung nachweisbar. Das Wirkungsmaximum tritt ca. 30 bis 45 Minuten nach der intramuskulären Verabreichung ein. Die Wirkungen der vagalen Blockade halten 2 bis 3 Stunden lang an und die Speichelsekretionshemmende Wirkung kann bis zu 7 Stunden lang anhalten, eine jeweils längere Wirkungsdauer als mit Atropin. Bei der intravenösen Injektion tritt die Wirkung generell binnen einer Minute ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Glycopyrroniumbromid wurde bei Mäusen und Ratten untersucht. Nach intraperitonealer Verabreichung wurde die LD₅₀ bei Mäusen auf 107 mg/kg und bei Ratten auf 196 mg/kg geschätzt. Nach oraler Dosierung wurde die LD₅₀ bei Ratten auf 1150 mg/kg geschätzt. Chronische orale Verabreichung von Dosen von 4, 16, und 64 mg/kg bei Hunden für bis zu 27 Wochen führte zu Mydriasis, Zykloplegie, Xerostomie, Erbrechen, gelegentlicher Tränenbildung, skleraler Injektion sowie Rhinorrhoe. Es gab keine Änderungen der Organengewichte und die Histopathologie zeigte keine Wirksubstanz-bezogenen Veränderungen auf.

Obwohl Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen von Glycopyrroniumbromid aufzeigten, ist die Sicherheit einer Anwendung während Schwangerschaft und Stillperiode beim Menschen nicht etabliert. Bei Ratten wurde eine dosisabhängige Verminderung der Empfängnisrate und der Überlebensrate nach Entwöhnung beobachtet. Studien an Hunden lassen vermuten, dass dies Folge einer verminderten Spermasekretion ist, die bei hohen Dosen von Glycopyrroniumbromid offensichtlich ist. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unklar. Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) wurde in die Muttermilch laktierender Ratten ausgeschieden und erreichte in der Muttermilch bis zu 10-fach höhere Konzentrationen als im Blut des Muttertieres.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 36 % (zur pH-Einstellung)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Injektionen mit Glycopyrroniumbromid haben sich als physisch kompatibel mit den folgenden, in der Anästhesie häufig eingesetzten Wirkstoffen erwiesen: Butorphanol, Lorazepam, Droperidol und Fentanylcitrat, Levorphanol tartrate, Pethidin Chlorwasserstoff, Morphinsulfat, Neostigmin, Promethazin und Pyridostigmin.

Injektionen mit Glycopyrroniumbromid haben sich als physisch inkompatibel mit den folgenden, in der Anästhesie häufig eingesetzten Wirkstoffen erwiesen: Diazepam, Dimenhydrinat, Methohexiton Natrium, Pentazocin, Pentobarbiton Natrium, Thiopenton Natrium.

Dieses Arzneimittel sollte direkt verabreicht und nicht einem Lösungsmittel zubereitet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen sofort verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen (Typ 1) zu 1 ml und 3 ml.

Packungsgrößen: 5 x 1 ml Ampullen, 10 x 1 ml Ampullen, 10 x 3 ml oder 3 x 3 ml Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Restinhalt muss entsorgt werden.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial muss unter Einhaltung der lokalen Vorschriften entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

93750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.12.2015

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig