

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glycopyrroniumbromid Accord 200 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält jeweils 200 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid.

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

Klare, 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 prä-operatives Antimuskarinikum 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 die Anwendung 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 Einleitung der Anästhesie

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 200 Mikrogramm (0,2 mg), intravenös oder intramuskulär vor Einlei-

tung der Anästhesie. 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:

Eine Einzeldosis von 200 bis 400 Mikrogramm (0,2 bis 0,4 mg) sollte intravenös injiziert werden. 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. Die Dosis kann bei Bedarf wiederholt werden.

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

Eine Einzeldosis von 200 Mikrogramm (0,2 mg) sollte intravenös injiziert werden. Alternativ kann eine Einzeldosis von 4 bis 8 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,008 mg/kg) bis zur Maximaldosis von 200 Mikrogramm (0,2 mg) verabreicht werden. Die Dosis kann bei Bedarf wiederholt werden.

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.

Niereninsuffizienz

Die Urinausscheidung und -elimination ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz stark beeinträchtigt. Es kann notwendig sein, die Dosierung anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

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 die Gabe von anticholinergen Arzneimitteln die Herzfrequenz erhöht, ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankung, Stauungsinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Thyrotoxikose und Herzinsuffizienz Vorsicht bei der Anwendung geboten.

Sie müssen bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit, Durchfall, Colitis Ulcerosa und akutem Myokardinfarkt mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel sollte mit großer Vorsicht bei fiebrigen Patienten (besonders bei Kindern) angewendet werden, da es die Schweißsekretion vermindert.

Es ist bekannt, dass die Gabe von anticholinergen Arzneimitteln während der Inhalationsnarkose ventrikuläre Herzrhythmusstörungen verursachen kann, insbesondere in Assoziation mit den Halogenkohlewasserstoffen.

Im Gegensatz zu Atropin ist Glycopyrronium eine quaternäre Ammoniumverbindung und überwindet die Blut-Hirnschranke nicht. Postoperative Verwirrtheit, die sich insbesondere bei älteren Patienten äußert, ist demnach weniger wahrscheinlich. Im Vergleich zu Atropin sind die kardiovaskulären und okularen Auswirkungen von Glycopyrrolat reduziert.

Die Wirkungsdauer von Glycopyrroniumbromid Accord 200 Mikrogramm/ml Injektionslösung kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sein, da Glycopyrrolat größtenteils unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird. Eine Dosisanpassung kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der verlängerten renalen Elimination sollten wiederholte oder hohe Dosen von Glycopyrronium bei Patienten mit Urämie vermieden werden.

Glycopyrroniumbromid Accord enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika mit langsam löslichen Digoxin-Tabletten kann zu erhöhten Digoxin-Serumspiegeln führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Glycopyrronium mit Ritodrin kann Tachykardie verursachen.

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 laktierenden 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 jedwedes Risiko für das Kind (siehe Abschnitt 5.3).

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

Glycopyrrolat hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Daher sollte das Bedienen von Maschinen oder eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr unter dessen Einfluss vermieden werden. Die systemische Verabreichung von Antimuskarinika kann zu verschwommenem Sehen, Schwindel und anderen Effekten führen, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen können, geschickte Aufgaben durchzuführen wie z. B. das Autofahren. Die Patienten sollten nicht Auto fahren oder schwere Maschinen bedienen, es sei denn, das Medikament beeinträchtigt nachweislich nicht die geistige oder körperliche Leistungsfähigkeit

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Antimuskarinika wie Glycopyrroniumbromid lassen sich grundsätzlich auf die zugrunde liegenden pharmakologischen Wirkungen zurückführen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind wie folgt nach ihrer Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Glycopyrroniumbromid oder Antimuskarinika berichtet:

Siehe Tabelle 1.

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**Symptome**

Da Glycopyrrolat eine quaternäre Ammoniumverbindung ist, sind die Symptome einer Überdosierung eher peripherer als zentraler Natur.

Behandlung

Zur Bekämpfung peripherer anticholinergener Wirkungen kann ein quaternärer Ammonium-Cholinesterasehemmer wie Neostigmin-Methylsulfat gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Synthetische Anticholinergika, quaternäre Ammoniumverbindungen

ATC-Code: A03AB02

Wirkmechanismus

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

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, Angioödem	Nicht bekannt
Herzkrankungen	Tachykardie, vorübergehende Bradykardie*, Palpitationen, Arrhythmien	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen, Photophobie	Nicht bekannt
	Engwinkelglaukom	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Verwirrtheit**, Schwindel	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Mitktionsstörung, Harndrang, Harnverhalt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	verminderte Bronchialsekretion	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Anhidrose, gerötete Haut, trockene Haut	Nicht bekannt

* Gefolgt von Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen

** Insbesondere bei älteren Personen

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

Resorption

Bei der intravenösen Injektion tritt die Wirkung generell binnen einer Minute ein. 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.

Verteilung

Glycopyrrolat wird nach der intravenösen Verabreichung rasch verteilt und/oder ausgeschieden.

Elimination

Nach intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung werden bei nicht urämischen Personen 50% von Glycopyrroniumbromid innerhalb von 3 Stunden mit dem Urin ausgeschieden; bei Patienten mit Urämie ist die renale Elimination deutlich verlängert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Nennenswerte Mengen werden über die Galle ausgeschieden. Innerhalb von 48 Stunden werden 85% mit dem Urin ausgeschieden. Etwa 80 % der ausgeschiedenen Menge liegt als unverändertes Glycopyrroniumbromid oder aktiver Metabolit vor. Die terminale Eliminierungsphase ist relativ langsam und quantifizierbare Plasmaspiegel sind bis zu 8 Stunden nach der Verabreichung nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

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 Organgewichte und die Histopathologie zeigte keine Wirksubstanz-bezogenen Veränderungen auf.

Teratogenität

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Wirkungen von Glycopyrroniumbromid auf.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit wurde beim Menschen nicht nachgewiesen.

Bei Ratten wurde eine dosisabhängige Verminderung der Empfängnisrate und der Überlebensrate nach dem Abstillen beobachtet. Studien an Hunden lassen vermuten, dass dies Folge einer verminderten Spermassekretion 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 (zur pH-Einstellung)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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.

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.

Dieses Arzneimittel sollte direkt, ohne Rekonstitution durch ein Lösungsmittel, verabreicht werden.

Glycopyrroniumbromid Injektionslösung hat sich als physikalisch kompatibel mit den folgenden in der Anästhesiepraxis häufig verwendeten Wirkstoffen erwiesen: Butorphanol, Lorazepam, Droperidol und Fentanylcitrat, Levorphanol-Tartrat, Pethidinhydrochlorid, Morphinsulfat, Neostigmin, Promethazin und Pyridostigmin.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

93750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.12.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.04.2022

10. STAND DER INFORMATION

07/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig