

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glycopyrronium Ethypharm 200 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 200 Mikrogramm/ml (0,2 mg) Glycopyrroniumbromid.

3 ml Injektionslösung enthalten 600 Mikrogramm/ml (0,6 mg) Glycopyrroniumbromid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Injektionslösung enthält 9 mg Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

klare und farblose Injektionslösung

pH-Wert 2,0-3,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zum Schutz vor den peripheren muskarinischen Nebenwirkungen von Cholinesterase-Hemmern, wie z.B. Neostigmin, die zur Aufhebung neuromuskulärer Restblockaden durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien angewendet werden.

Als präoperatives Anticholinergikum zur Verringerung der Speichel-, Tracheal-, Bronchial- und Pharyngeal-Sekretion.

Als prä- oder intraoperatives Anticholinergikum zur Dämpfung oder Verhinderung intraoperativer Bradykardien in Zusammenhang mit der Anwendung von Suxamethonium oder aufgrund kardialer vagaler Reflexe.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Glycopyrronium Ethypharm ist eine sterile Injektionslösung zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Prämedikation

Erwachsene, Jugendliche über 12 Jahren und ältere Patienten:

200 bis 400 Mikrogramm (0,2 mg bis 0,4 mg) intravenös oder intramuskulär vor der Anästhesieeinleitung.

Alternativ kann eine Dosis von 4 bis 5 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,005 mg/kg) bis zu maximal 400 Mikrogramm (0,4 mg) angewendet werden.
Höhere Dosierungen können einen starken und lang anhaltenden Speichelfluss hemmenden Effekt hervorrufen, der für den Patienten unangenehm sein kann.

Wenn Glycopyrronium Ethypharm intramuskulär angewendet wird, sollte die Anwendung 30-60 Minuten vor der Anästhesieeinleitung erfolgen.

Kinder und Jugendliche: (1 Monat bis 12 Jahre):

4 bis 8 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,008 mg/kg) bis zu maximal 200 Mikrogramm (0,2 mg) intravenös oder intramuskulär vor der Anästhesieeinleitung.

Höhere Dosierungen können einen starken und lang anhaltenden Speichelfluss hemmenden Effekt hervorrufen, der für den Patienten unangenehm sein kann.

Intraoperative Anwendung

Erwachsene, Jugendliche über 12 Jahren und ältere Patienten:

Es sollte eine Einzeldosis von 200 bis 400 Mikrogramm (0,2 bis 0,4 mg) als intravenöse Injektion angewendet werden.

Alternativ kann eine Einzeldosis von 4 bis 5 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,005 mg/kg) bis zu maximal 400 Mikrogramm (0,4 mg) angewendet werden. Diese Dosis kann, falls erforderlich, wiederholt werden.

Kinder und Jugendliche: (1 Monat bis 12 Jahre):

Es sollte eine Einzeldosis von 200 Mikrogramm (0,2 mg) als intravenöse Injektion angewendet werden.

Alternativ kann eine Einzeldosis von 4 bis 8 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,008mg/kg) bis zu maximal 200 Mikrogramm (0,2 mg) als intravenöse Injektion angewendet werden.

Diese Dosis kann, falls erforderlich, wiederholt werden.

Aufhebung neuromuskulärer Restblockaden durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Erwachsene, Jugendliche über 12 Jahren und ältere Patienten:

200 Mikrogramm (0,2 mg) intravenös pro 1000 Mikrogramm (1 mg) Neostigmin, alternativ 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.

Glycopyrroniumbromid kann gleichzeitig in derselben Spritze mit den Cholinesterase-Hemmern angewendet werden, da diese Art der Anwendung zu einer höheren kardiovaskulären Stabilität führt.

Kinder und Jugendliche: (1 Monat bis 12 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 in derselben Spritze mit den Cholinesterase-Hemmern angewendet werden, da diese Art der Anwendung zu einer höheren kardiovaskulären Stabilität führt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis (hohe Dosen quartärer Ammoniumverbindungen blockieren erwiesenermaßen die Nikotinrezeptoren der Endplatten); paralytischer Ileus; Pylorusstenose; Prostatavergrößerung.

Kombinationen aus Cholinesterase-Hemmern und Anticholinergika wie Neostigmin plus Glycopyrronium sind bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall zu vermeiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anticholinergika sollten aufgrund der erhöhten Gefahr von Nebenwirkungen bei Down-Syndrom, Kindern und älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung sollte ebenfalls mit Vorsicht erfolgen bei gastroösophagealer Refluxkrankheit, Diarrhoe, Colitis ulcerosa, akutem Myokardinfarkt, Thyreotoxikose, Hypertonie, Stauungsinsuffizienz des Herzens, Zuständen, die durch Tachykardie gekennzeichnet sind (darunter Hyperthyreose, Herzinsuffizienz, Herzoperationen) wegen eines Anstiegs der Herzfrequenz durch ihre Anwendung, bei koronarer Herzerkrankung und Herzrhythmusstörungen, Fieber (aufgrund einer Hemmung der Schweißsekretion), in Schwangerschaft und Stillzeit. Da Glycopyrronium die Schweißsekretion hemmt, müssen Patienten mit erhöhter Körpertemperatur (insbesondere Kinder) engmaschig beobachtet werden.

Bei Patienten mit Urämie sind wiederholte oder hohe Dosen von Glycopyrronium wegen einer Verlängerung der renalen Elimination zu vermeiden. Anticholinerge Arzneimittel können ventrikuläre Herzrhythmusstörungen verursachen, wenn sie während einer Inhalationsnarkose angewendet werden, insbesondere in Verbindung mit Halogenkohlenwasserstoffen.

Im Gegensatz zu Atropin ist Glycopyrroniumbromid eine quartäre Ammoniumverbindung und überwindet die Blut-Hirnschranke nicht. Postoperative Verwirrtheit, die insbesondere ältere Patienten betrifft, ist daher weniger wahrscheinlich. Im Vergleich zu Atropin hat Glycopyrroniumbromid geringere kardiovaskuläre und okuläre Wirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

Die Wirkdauer von Glycopyrronium Ethypharm kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sein, da Glycopyrronium überwiegend als unveränderter Wirkstoff über den Urin ausgeschieden wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Glycopyrronium Ethypharm kann die tachykarde Wirkung von Sympathomimetika verstärken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Viele Arzneimittel haben anticholinerge Wirkungen.

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr dieser Arzneimittel kann Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Harnverhalt und Verstopfung verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung kann bei älteren Patienten auch zu Verwirrtheit führen.

Anticholinergika können die Resorption anderer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel verzögern.

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika und Kortikosteroiden kann zu einem erhöhten Augeninnendruck führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika und langsam freisetzenen Digoxintabletten kann zu erhöhten Digoxin-Serumwerten führen.

Ritodrin: Tachykardie

Verstärkte anticholinerge Nebenwirkungen: Amantadin, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Clozapin, Disopyramid, MAO-Hemmer, Nefopam, Pethidin, Phenothiazine (verstärkte anticholinerge Nebenwirkungen von Phenothiazinen, jedoch verminderte Plasmakonzentrationen)

Domperidon/Metoclopramid: antagonistische Wirkung auf die gastrointestinale Aktivität

Ketoconazol: verminderte Resorption von Ketoconazol

Levodopa: Resorption von Levodopa möglicherweise vermindert

Memantin: Wirkungen durch Memantin möglicherweise verstärkt

Nitrate: möglicherweise verminderte Wirkung sublingualer Nitrate (fehlende Auflösung unter der Zunge aufgrund von Mundtrockenheit)

Parasympathomimetika: antagonistische Wirkung

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Glycopyrroniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Glycopyrroniumbromid sind bezüglich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Glycopyrronium Ethypharm während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrronium beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Glycopyrronium Ethypharm verzichtet werden soll / die Behandlung mit Glycopyrronium Ethypharm zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Glycopyrroniumbromid auf die Fertilität liegen nicht vor.

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

Glycopyrroniumbromid Ethypharm wird in der Anästhesie angewendet.

Es ist nicht davon auszugehen, dass Patienten unter dem Einfluss von Glycopyrroniumbromid ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Die systemische Anwendung von Anticholinergika kann jedoch verschwommenes Sehen, Schwindel oder andere Wirkungen verursachen, die die Fähigkeit eines Patienten beeinträchtigen, Tätigkeiten durchzuführen, die besondere Aufmerksamkeit erfordern, wie z.B. ein Fahrzeug zu führen. Diese Tätigkeiten sollten erst durchgeführt werden, wenn alle visuellen Akkommodationsstörungen oder Gleichgewichtsstörungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Anticholinergika wie Glycopyrroniumbromid sind im Wesentlichen auf die zugrunde liegenden pharmakologischen Wirkungen zurückzuführen.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($>1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), sehr selten ($<1/10.000$), nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit Angioödem	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Sehr häufig
	Verstopfung Übelkeit Erbrechen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	Häufig - Sehr häufig
	Harndrang Miktionsstörung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit	Häufig - Sehr häufig
	Verwirrtheit (insbesondere bei älteren Patienten) Schwindel	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig - Sehr häufig
	Engwinkelglaukom	Sehr selten
	Akkommodationsstörungen, Photophobie	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen	Häufig - Sehr häufig
	Vorübergehende Bradykardie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Verminderte Bronchialsekretion	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gerötete Haut Trockene Haut Hemmung der Schweißsekretion	Nicht bekannt

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 Glycopyrronium eine quartäre Ammoniumverbindung ist, sind die Symptome einer Überdosierung eher peripherer als zentraler Natur.

Behandlung

Zur Bekämpfung peripherer anticholinergischer Wirkungen von Glycopyrronium kann ein Cholinesterasehemmer vom Typ der quartären Ammoniumverbindungen 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, quartäre Ammonium-Verbindungen
ATC-Code: A03AB02

Glycopyrroniumbromid ist ein Anticholinergikum vom Typ der quartären Ammoniumverbindungen mit peripheren Wirkungen ähnlich denen des Atropins.

Es wird in der anästhetischen Praxis ähnlich wie Atropin angewendet. Als Prämedikation vor einer Allgemeinanästhesie vermindert es das Risiko einer vagalen kardialen Blockade und vermindert die Speichel- und Bronchialsekretion. Intraoperativ kann es zur Verringerung einer durch Arzneimittel wie Suxamethonium, Halothan oder Propofol ausgelösten Bradykardie und Hypertonie angewendet werden. Glycopyrroniumbromid kann vor oder zusammen mit Cholinesterase-Hemmern wie Neostigmin angewendet werden, um deren muskarinische Nebenwirkungen zu verhindern.

Anticholinergika sind kompetitive Inhibitoren der Wirkungen von Acetylcholin an den Muskarinrezeptoren autonomer Effektorstellen, die von parasymphatischen (cholinergen postganglionären) Nerven versorgt werden sowie Inhibitoren der Wirkung von Acetylcholin an der glatten Muskulatur, die keine cholinerge Innervation besitzt.

Periphere antimuskarinische Wirkungen, die mit steigender Dosis auftreten, sind: verminderte Sekretproduktion der Speichel-, Bronchial- und Schweißdrüsen, Pupillenerweiterung (Mydriasis), Lähmung der Akkommodations (Zykloplegie), erhöhte Herzfrequenz, Miktionshemmung, Verringerung des gastrointestinalen Tonus, Hemmung der Magensäuresekretion. Quartäre Ammoniumverbindungen sind schwer fettlöslich und passieren nicht ohne weiteres Lipidmembranen, wie die Blut-Hirn-Schranke. Die zentralen Wirkungen sind vernachlässigbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Anwendung setzt die Wirkung innerhalb einer Minute ein. Die maximale Wirkung wird nach ca. 5 Minuten erreicht.

Nach intramuskulärer Anwendung werden die maximale Plasmakonzentration und der Wirkungseintritt von Glycopyrroniumbromid innerhalb von 30 Minuten erreicht. Das Wirkmaximum

wird nach ca. 30-45 Minuten erreicht, die Wirkungen der vagalen Blockade halten 2–3 Stunden an, die Speichelsekretion hemmende Wirkung hält 7-8 Stunden an.
Die Resorption erfolgt bei Injektion von Glycopyrroniumbromid in den Deltoidmuskel schneller als bei Injektion in den Glutealmuskel oder den Musculus vastus lateralis.

Verteilung

Die Liquorspiegel von Glycopyrroniumbromid bleiben bis zu einer Stunde nach therapeutischer Dosierung unter der Nachweisgrenze.

Elimination

Nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung wird Glycopyrroniumbromid bei nicht urämischen Patienten zu 50% innerhalb von 3 Stunden im Urin ausgeschieden; bei Patienten mit Urämie ist die renale Elimination erheblich verlängert. Glycopyrroniumbromid wird in nennenswerten Mengen über die Galle ausgeschieden. Innerhalb von 48 Stunden werden 85% im Urin ausgeschieden. Etwa 80% der ausgeschiedenen Menge sind unverändertes Glycopyrroniumbromid oder aktive Metabolite. Obwohl die Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrroniumbromid aus dem Plasma 75 Minuten beträgt, können bis zu 8 Stunden nach der Anwendung messbare Spiegel vorhanden sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigen keine relevanten Effekte von Glycopyrroniumbromid, zusätzlich zu denen, die bereits an anderer Stelle der Fachinformation beschrieben sind.

Die Reproduktionstoxizität von Glycopyrroniumbromid wurde in tierexperimentellen Studien nur unzureichend charakterisiert. Vorliegende Daten aus Studien an Ratten und Mäusen zeigten keine teratogenen Wirkungen. Bei Ratten wurde eine dosisabhängige Verminderung der Konzeptionsrate und der Überlebensrate beim Absetzen beobachtet. Studien an Hunden lassen vermuten, dass die verminderte Konzeptionsrate Folge einer verminderten Spermasekretion ist, die unter hochdosiertem Glycopyrroniumbromid offensichtlich ist. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 2% (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurde gezeigt, dass Glycopyrroniumbromid Injektionslösung mit folgenden Wirkstoffen, die in der anästhetischen Praxis häufig angewendet werden, physikalisch inkompatibel ist:
Diazepam, Dimenhydrinat, Methohexital-Natrium, Pentazocin, Pentobarbital-Natrium und Thiopental-Natrium.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.
Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen (Klarglas, Typ I)

Packungsgrößen:

10 x 1 ml Ampullen oder 10 x 3 ml Ampullen in einer Faltschachtel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.

Es wurde gezeigt, dass die Glycopyrroniumbromid Injektionslösung mit folgenden Wirkstoffen, die in der anästhetischen Praxis häufig angewendet werden, physikalisch kompatibel ist:
Butorphanol, Lorazepam, Droperidol, Fentanylcitrat, Levorphanoltartrat, Pethidinhydrochlorid, Morphinsulfat, Neostigmin, Promethazin und Pyridostigmin.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ethypharm
194, Bureaux de la Colline, Bâtiment D
92 213 Saint-Cloud Cedex
Frankreich

ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Tel.: +49 (0) 30 634 99 393
Fax: +49 (0) 30 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201187.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15/05/2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig