

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Copneg 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Glykopyrroniumbromid	0,5 mg/ml
Neostigminmetylsulfat	2,5 mg/ml

Hjälpämne med känd effekt

Copneg innehåller 3,7 mg natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reversering av icke-depolariserande neuromuskulär blockad.

Copneg är avsett för vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

1-2 ml intravenöst under 10-30 sekunder (motsvarar en dos på 2,5-5 mg neostigminmetylsulfat och 0,5-1 mg glykopyrroniumbromid).

Alternativt kan man ge 0,02 ml/kg intravenöst under 10-30 sekunder (motsvarar en dos på 0,05 mg/kg neostigminmetylsulfat och 0,01 mg/kg glykopyrroniumbromid).

Pediatrisk population

0,02 ml/kg intravenöst under 10-30 sekunder (motsvarar en dos på 0,05 mg/kg neostigminmetylsulfat och 0,01 mg/kg glykopyrroniumbromid).

Doserna kan upprepas om inte tillräcklig reversering av neuromuskulär blockad uppnåtts. Totala doser överskridande 2 ml rekommenderas inte då denna dos neostigminmetylsulfat kan ge depolariserande neuromuskulär blockad.

Administreringssätt

För intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Mekaniskt hinder i urinvägen
- Mekaniskt hinder i mag-tarmkanalen
- Samtidig användning av suxametonium (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Används med försiktighet till patienter med glaukom, astma, bradykardi, takykardi, epilepsi eller Parkinsons sjukdom.

Gastrointestinala störningar

Administrering av kolinesterashämmare till patienter med tarmanastomoser kan orsaka ruptur av anastomosen eller läckage av tarminnehåll. Patienter som genomgått operation av buk eller urinblåsa bör monitoreras noggrant under behandling med glykopyrrolonium-neostigmin.

Använd med försiktighet på patienter med peritonit. Använd inte om peritonit associeras med misstänkt mekaniskt hinder (se avsnitt 4.3).

Hjärtsjukdomar

Även om det visats att glykopyrrolonium-neostigmin har mindre inverkan på kardiovaskulära systemet än atropin-neostigmin bör antikolinergika användas med försiktighet på patienter med hjärtsvikt, hjärtarytmi, hypertension eller tyreotoxikos då dessa ökar hjärtrytmen.

Att ge antikolinergika under anestesi kan orsaka ventrikulär arytmi.

Risk för paradoxal svaghet och ökad kollaps av de övre luftvägarna föreligger vid administrering av neostigmin efter återhämtning av reversal blockad eller vid dos över det rekommenderade.

Antikolinergisk effekt

Kvartära ammoniumföreningar i stora doser har visat sig blockera nikotinreceptorerna på den neuromuskulära ändplattan. Detta måste utvärderas innan administrering till patienter med myastenia gravis.

Bör användas med försiktighet till patienter med feberkramper på grund av den svettinhiberade effekten.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke depolariserande neuromuskulära blockerare (t.ex. mivakurium): Samtidig användning med mivakurium kan resultera i fördröjd återgång efter neuromuskulär blockad under anestesi.

Betablockerare: Samtidig användning kan reducera effekten av neostigmin med bradykardi och hypotension som möjliga konsekvenser.

Depolariserande neuromuskulära blockerare (t.ex. suxametonium): Ska inte ges tillsammans med suxametonium eftersom neostigmin förlänger och förstärker den depolariserande myoneurala blockaden (se avsnitt 4.3).

Glukokortikoider: Prednison, prednisolon och hydrokortison kan reducera effekten av neostigmin.

Första generationens antihistaminer med antikolinerg effekt hämmar effekten av neostigmin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av glykopyrroniumbromid och neostigminmetylsulfat hos gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tills ytterligare erfarenheter föreligger ska Copneg endast ges under graviditet efter noggrann övervägning.

Amning

Glykopyrroniumbromid utsöndras i bröstmjölken men vid terapeutiska doser av Copneg förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Det är okänt om neostigminmetylsulfat utsöndras i bröstmjölken.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Fertilitet

Det finns inga data om hur glykopyrronium och neostigmin påverkar mänsklig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glykopyrroniumbromid och neostigminmetylsulfat används vid anestesi. Patienter förväntas inte framföra motorfordon eller använda maskiner under påverkan av läkemedlet. Administrering av glykopyrroniumbromid kan orsaka dåsigheit, synrubbingar och andra effekter som kan försämra förmågan att framföra motorfordon och använda maskiner. Dessa aktiviteter bör inte utföras förrän patienten är återställd från dessa biverkningar.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är vanligt med glykopyrronium på grund av farmakodynamisk antikolinerg effekt t.ex. muntorrhet, dåsigheit, och hämning av svettning.

Biverkningar med neostigmin är relaterade till muskarina effekter som bradykardi och ökad gastrointestinal aktivitet.

De två respektive aktiva substanserna motverkar varandra.

Biverkningar anges nedan efter organsystem. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet, angioödem	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsigheit	Vanliga
Ögon	Synrubbingar (glykopyrroniumbromid)	Mindre vanliga
Hjärtat	Bradykardi, takykardi, ventrikulär arytm	Vanliga
	AV-block (grad I till III), hypotension, livshotande hjärtarytm (inklusive ventrikelflimmer), förlängt QT-intervall och hjärtstillestånd	Sällsynta
Magtarmkanalen	Muntorrhet, salivavsöndring, ökad gastrointestinal aktivitet	Vanliga
Njurar och urinvägar	Miktionsbesvär	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svettinhibering	Vanliga
	Anafylaktisk reaktion (glykopyrroniumbromid)	Sällsynta

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
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Behandlingen vid överdosering beror på vilka symtom som dominerar.

Symtom på överdosering av neostigmin är bradykardi, salivavsöndring, bronkospasm, rastlöshet, ångest, kräkning och kalla extremiteter. Risk för andningsdepression föreligger.

Symtom på överdosering av glykopyrroniumbromid är takykardi och annan hjärtpåverkan såsom hjärtstillestånd, ventrikulär arytm, bradykardi, AV-block (grad I till III), hypotension, livshotande hjärtarytmier (inklusive ventrikelflimmer) och QT-förlängning. Eftersom glykopyrroniumbromid är en kvartär ammoniumförening är symtomen på överdosering framförallt perifera och inte centrala. Därför bör inte fysostigmin som verkar centralt ges vid överdosering av glykopyrroniumbromid.

Vid överdosering rekommenderas monitorering av vitala tecken inklusive hjärtrytm, EKG, respiration och temperatur.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: parasymptomimetika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N07AA51.

Glykopyrrolat är en kvartär ammoniumförening, med antikolinerga egenskaper.

Vid fysiologiskt pH är glykopyrroniumbromid till största delen joniserat och penetrerar därför i mycket ringa grad blodhjärn- eller placentabarriärerna. Anslagstiden för glykopyrroniumbromid är ca 3 minuter, vilket är något längre än för atropin. Effekten varar cirka 4 timmar.

Neostigminmetylsulfat är en kvartär ammonium antikolinergesteras. Anslagstiden är samma som för glykopyrroniumbromid (d.v.s. 3 minuter) för att bryta den muskelrelaxation som åstadkommit med non-depolariserande medel i samband med anestesi.

Glykopyrroniumbromid och neostigminmetylsulfat är associerade med mindre initial takykardi och bättre skydd mot den senare kolinerga effekten av neostigminmetylsulfat än en kombination av atropin och neostigminmetylsulfat. Dessutom begränsas kvarstående centrala antikolinerga effekter tack vare den ringa penetrationen av glykopyrroniumbromid i centrala nervsystemet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Informationen om distributionen av glykopyrroniumbromid är väldigt begränsad. Vid fysiologiskt pH, är de kvartära ammonium antimuskarina väl joniserade och lipidlösligheten svag. Därav passerar de inte lätt blod-hjärnbarriären eller placentabarriären.

Distributionsstudier visar att neostigmin är lokaliserad i extracellulär vätska, lever och njure.

Eliminering

Koncentrationen av glykopyrroniumbromid i serum sjunker snabbt efter intravenös administration och är mindre än 10 % av dosen efter 5 minuter. Läkemedlet har i praktiken eliminerats helt ½-3 timmar efter administration.

Elimineringshalveringstiden för glykopyrroniumbromid har inte fastställts. En liten mängd av glykopyrroniumbromid har metaboliserats till flera metaboliter. Glykopyrroniumbromid utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via gallan till avföringen och urinen.

Neostigminmetylsulfat elimineras fort. Efter intravenös administration är halveringstiden i plasma 47-60 minuter, genomsnittliga halveringstiden är 53 minuter.

Neostigminmetylsulfat utsöndras huvudsakligen via urinen. Dessutom hydrolyseras den via kolinesteras och metaboliseras i levern av mikrosomala enzymer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga långtidsstudier har utförts för att bedöma den karcinogena och mutagena potentialen av glykopyrrolat.

I relation till dosen observerades minskad nivå av befruktning och överlevnad vid avvänjning hos råttor. Studier på hundar tyder på att detta kan bero på minskad sädesutsöndring som är tydligt vid höga dosen av glykopyrrolat. Signifikansen av detta för män är inte klar.

Inga prekliniska toxicitetsstudier har utförts på kombinationen av glykopyrroniumbromid och neostigminmetylsulfat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339)

Citronsyra (vattenfri) (E330)

Natriumhydroxid (E524)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller med 1 ml lösning för injektion packad i 10 x1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62110

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-15

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se.