

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copneg 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Glykopyrroniumbromid	0,50 mg/ml
Neostigminmetylsulfat	2,50 mg/ml

Hjelpestoff med kjent effekt
Copneg inneholder 3,7 mg natrium per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Oppløsningen er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Reversering av gjenværende ikke-depolariserende (konkurrerende) nevromuskulær blokade.

Copneg er indisert til barn og voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

1–2 ml administreres intravenøst over en periode på 10–30 sekunder (tilsvarer en dose på 2,5–5 mg neostigminmetylsulfat og 0,5–1 mg glykopyrroniumbromid).

Alternativt kan 0,02 ml/kg administreres intravenøst over en periode på 10–30 sekunder (tilsvarer en dose på 0,05 mg/kg neostigminmetylsulfat og 0,01 mg/kg glykopyrroniumbromid).

Pediatrisk populasjon

0,02 ml/kg administreres intravenøst over en periode på 10–30 sekunder (tilsvarer en dose på 0,05 mg/kg neostigminmetylsulfat og 0,01 mg/kg glykopyrroniumbromid).

Disse dosene kan gjentas dersom det ikke oppnås tilfredsstillende reversering av den nevromuskulære blokaden. En totaldose som overskrider 2 ml anbefales ikke, da så store doser neostigminmetylsulfat kan medføre depolariserende nevromuskulær blokade.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Mekanisk obstruksjon av urinveiene

- Mekanisk obstruksjon av mage-/tarmkanalen
- Samtidig bruk av suksametonium (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det må utvises forsiktighet ved administrasjon til pasienter med glaukom, astma, bradykardi, takykardi, epilepsi eller Parkinsons sykdom.

Gastrointestinale sykdommer

Administrasjon av kolinesterasehemmere til pasienter med intestinal anastomose kan føre til ruptur av anastomosen eller lekkasje av tarminnhold. Pasienter som har gjennomgått abdominal- eller blærekirurgi skal overvåkes nøye under behandling med glykopyrronium/neostigmin.

Brukes med forsiktighet hos pasienter med peritonitt. Skal ikke administreres hvis peritonitt er assosiert med mistenkt mekanisk obstruksjon (se pkt. 4.3).

Hjertesykdommer

Selv om glykopyrronium/neostigmin påvirker det kardiovaskulære systemet i mindre grad enn atropin/neostigmin, øker antikolinergika hjerterytmen og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt, hjerterytmie, hypertensjon eller tyreotoksikose.

Administrasjon av antikolinergika under anestesi kan forårsake ventrikkelarytmi.

Det finnes en risiko for paradoksalt svakhet og økt risiko for kollaps i øvre luftveier når neostigmin administreres etter bedring av reversibel blokkade eller på grunn av doseøkning til mer enn anbefalt dose.

Antikolinerge effekter

Kvartære ammoniumforbindelser har i store doser vist seg å blokkere nikotinreseptorene på muskelendeplater. Dette må evalueres før legemidlet administreres til pasienter med myasthenia gravis.

Skal brukes med forsiktighet hos pasienter med feber på grunn av svetteinhibering.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere (f.eks. mivakurium): Samtidig behandling med mivakurium kan medføre forsinket reversering etter nevromuskulær blokkade under anestesi.

Betablokkere: Samtidig behandling kan redusere effekten av neostigmin, med bradykardi og hypotensjon som mulige konsekvenser.

Depolariserende nevromuskulære blokkere (f.eks. suksametonium): Neostigmin skal ikke gis sammen med suksametonium, da neostigmin forlenger og forsterker den depolariserende blokkerende effekten på muskler og nerver (se pkt. 4.3).

Glukokortikoider: Prednison, prednisolon og hydrokortison kan redusere effekten av neostigmin.

Førstegenerasjons antihistaminer med antikolinerg effekt hemmer effekten av neostigmin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av glykopyrroniumbromid og neostigminmetylsulfat hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Inntil det er opparbeidet mer erfaring, bør Copneg kun gis under graviditet etter nøye vurdering.

Amming

Glykopyrroniumbromid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men ved terapeutiske doser av Copneg er det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes.

Det er ukjent om neostigminmetylsulfat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av glykopyrronium og neostigmin på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Glykopyrroniumbromid og neostigminmetylsulfat brukes ved anestesi. Det forventes derfor ikke at pasienter vil kjøre bil eller bruke maskiner mens de er påvirket av legemidlet. Administrasjon av glykopyrroniumbromid kan forårsake døsighet, synsforstyrrelser og andre bivirkninger som kan svekke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienten skal ikke utføre slike aktiviteter før bivirkningene er gått over.

4.8 Bivirkninger

Det er vanlig at det forekommer bivirkninger ved bruk av glykopyrronium på grunn av dets kjente farmakodynamiske antikolinerge effekter, f.eks. munntørhet, døsighet og svetteinhibering.

Bivirkninger ved bruk av neostigmin er relatert til muskarine effekter som f.eks. bradykardi og økt gastrointestinal aktivitet.

De to virkestoffene motvirker hverandre.

Bivirkninger er listet opp etter organklassesystem. Frekvensene er definert etter følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet, angioødem	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Døsighet	Vanlige
Øyesykdommer	Synsforstyrrelser (glykopyrroniumbromid)	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Bradykardi, takykardi, ventrikkellarytmi	Vanlige
	AV-blokk grad I til III, hypotensjon, livstruende hjerterytmier (inkludert ventrikkelflimmer), QT-forlengelse og hjertestans	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet, salivasjon, økt gastrointestinal aktivitet	Vanlige

Organklasse	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i nyre og urinveier	Miksjonsforstyrrelse	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svetteinhibering	Vanlige
	Anafylaktisk reaksjon (glykopyrroniumbromid)	Sjeldne

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Behandling av overdose avhenger av hvilke symptomer som er dominerende.

Symptomer på overdosering med neostigmin er bradykardi, salivasjon, bronkospasme, rastløshet, angst, oppkast og kalde ekstremiteter. Det finnes en risiko for kollaps i luftveiene.

Symptomer på overdosering med glykopyrroniumbromid er takykardi og andre hjerterelaterte effekter som hjertestans, ventrikkelarytmi, bradykardi, AV-blokk grad I til III, hypotensjon, livstruende hjertearytmier (inkludert ventrikkelflimmer) og QT-forlengelse. Siden glykopyrroniumbromid er en kvartær ammoniumforbindelse, er symptomene på overdosering av natur perifere og ikke sentrale. Sentraltvirkende kolinesterasehemmere som fysostigmin er derfor ikke nødvendige for å behandle overdosering med glykopyrroniumbromid.

Ved en overdose anbefales overvåkning av vitale tegn, inkludert hjerterytme, EKG, respirasjon og temperatur.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Parasympatika, antikolinesteraser, ATC kode: N07AA51.

Glykopyrrolat er en kvartær ammoniumforbindelse med antikolinerge egenskaper. Ved fysiologisk pH ioniseres glykopyrroniumbromid betydelig og penetrerer blod/hjerne- og placentabarrieren i begrenset mengde. Virkningen inntreffer etter ca. 3 minutter, dvs. noe lengre tid enn for atropin. Virkningen varer i ca. 4 timer.

Neostigminmetylsulfat er en kolinesterasehemmer med kvartært ammonium. Tid til innsettende effekt er den samme som for glykopyrroniumbromid (dvs. 3 minutter) når det gjelder å bryte ned muskelrelaksasjonen som oppnås med ikke-depolariserende midler assosiert med anestesi.

Glykopyrroniumbromid og neostigminmetylsulfat er assosiert med mindre initial takykardi og bedre beskyttelse mot de kolinerge effektene av neostigminmetylsulfat enn en blanding av atropin og neostigminmetylsulfat. I tillegg minimeres rester av sentrale antikolinerge effekter på grunn av den begrensede penetrasjonen av glykopyrroniumbromid inn i sentralnervesystemet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Det foreligger svært begrenset informasjon om distribusjonen av glykopyrroniumbromid. Antimuskarine stoffer med kvartært ammonium er sterkt ionisert ved fysiologisk pH og har lav lipidløselighet. Derfor penetrerer de i liten grad blod/hjerne- og placentabarrieren. Distribusjonsstudier viser at neostigmin er lokalisert i ekstracellulær væske, lever og nyrer.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon faller serumkonsentrasjonen av glykopyrroniumbromid hurtig og er mindre enn 10 % av dosen etter 5 minutter. Legemidlet blir i praksis fullstendig eliminert ½–3 timer etter administrasjon.

Eliminasjonshalveringstiden for glykopyrroniumbromid er ikke fastslått. En liten mengde glykopyrroniumbromid metaboliseres til flere metabolitter. Glykopyrroniumbromid blir hovedsakelig skilt ut uendret via galle i feces og urin.

Neostigminmetylsulfat elimineres hurtig. Etter intravenøs administrasjon er halveringstiden i plasma 47–60 minutter, med en gjennomsnittlig halveringstid på 53 minutter.

Neostigminmetylsulfat utskilles hovedsakelig i urinen. Det gjennomgår også hydrolyse av kolinesterase og metaboliseres av mikrosomale enzymer i leveren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført langtidsstudier på dyr for å vurdere glykopyrrolats karsinogene eller mutagene potensial.

Det er observert doserelatert reduksjon i befruktningsrate og overlevelsesrate ved avvenning. Studier på hunder indikerer at dette kan skyldes nedsatt sædsekresjon, som vises ved høye doser av glykopyrrolat. Betydningen av dette for mennesker er ukjent.

Det er ikke gjennomført prekliniske toksisitetsstudier på kombinasjonen glykopyrroniumbromid og neostigminmetylsulfat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339)
Sitronsyre (vannfri) (E330)
Natriumhydroksid (E524)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassampuller med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning pakket i 10 x 1 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

21-14070

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

27.09.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no).