

 11. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Copneg, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32495

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Copneg

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Glycopyrroniumbromid 0,50 mg/ml

Neostigminmetilsulfat 2,50 mg/ml

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Copneg indeholder 3,7 mg natrium pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar og farveløs.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Revertering af residual ikke-depolariserende (kompetitiv) neuromuskulær blokade.

Copneg er indiceret hos børn og voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne:*

1-2 ml intravenøst over en periode på 10 til 30 sekunder (svarende til en dosis på 2,5-5 mg neostigminmetilsulfat og 0,5-1 mg glycopyrroniumbromid).

Alternativt kan der anvendes 0,02 ml/kg intravenøst over en periode på 10 til 30 sekunder (svarende til en dosis på 0,05 mg/kg neostigminmetilsulfat og 0,01 mg/kg glycopyrroniumbromid).

*Pædiatrisk population:*

0,02 ml/kg intravenøst over en periode på 10 til 30 sekunder (svarende til en dosis på 0,05 mg/kg neostigminmetilsulfat og 0,01 mg/kg glycopyrroniumbromid).

Disse doser kan gentages, hvis der ikke opnås tilstrækkelig revertering af den neuromuskulære blokade. Totale doser over 2 ml frarådes, da denne dosis neostigminmetilsulfat kan fremkalde depolariserende neuromuskulær blokade.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Mekanisk obstruktion i urinvejene.
* Mekanisk obstruktion i mave-tarm-kanalen.
* Samtidig anvendelse af suxamethonium (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Skal administreres med forsigtighed hos patienter med glaukom, astma, bradykardi, takykardi, epilepsi eller Parkinsons sygdom.

Gastrointestinale forstyrrelser

Administration af anticholinesteraser hos patienter med tarmanastomoser kan forårsage anastomoseruptur eller lækage af tarmindhold. Patienter, der har gennemgået mave- eller blærekirurgi, bør monitoreres nøje under behandling med glycopyrronium-neostigmin.

Skal anvendes med forsigtighed hos patienter med peritonitis. Må ikke administreres, hvis peritonitis er forbundet med formodet mekanisk obstruktion (se pkt. 4.3).

Hjertesygdom

Selvom glycopyrronium-neostigmin påvirker det kardiovaskulære system i mindre grad end atropin-neostigmin, øger antikolinergika hjertefrekvensen og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, hjertearytmi, hypertension eller thyreotoksikose.

Indgivelse af antikolinergika under anæstesi kan forårsage ventrikulær arytmi.

Der er en risiko for paradoksal svaghed og øget kollaps af øvre luftveje, når neostigmin administreres efter restitution ved reverterende blokade eller på grund af øgning af dosis over den anbefalede dosis.

Antikolinerge virkninger

Det er påvist, at kvartære ammoniumforbindelser i stor dosis blokerer nikotinreceptorerne på den neuromuskulære endeplade. Dette skal evalueres før administration hos patienter med myasthenia gravis.

Bør anvendes med forsigtighed hos febrile patienter på grund af den svedhæmmende virkning.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere (f.eks. mivacurium):* Samtidig behandling med mivacurium kan resultere i forsinket revertering efter neuromuskulær blokade i forbindelse med anæstesi.

*Beta-blokkere:* Samtidig behandling kan reducere neostigmins virkning med bradykardi og hypotension som mulige følger.

*Depolariserende neuromuskulære blokkere (f.eks. suxamethonium):* Neostigmin bør ikke gives sammen med suxamethonium, idet neostigmin forlænger og potenserer den depolariserende neuromuskulære blokadevirkning (se pkt. 4.3).

*Glukokortikoider* Prednison, prednisolon og hydrocortison kan reducere neostigmins virkning.

Førstegenerations antihistaminer med antikolinerg virkning hæmmer neostigmins virkning.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af glycopyrroniumbromid og neostigminmetilsulfat til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Indtil der er opnået yderligere erfaring, bør Copneg kun gives under graviditet efter nøje overvejelser.

Amning

Glycopyrroniumbromid udskilles i human mælk, men der forventes ingen påvirkning af det ammede barn ved terapeutiske doser af Copneg.

Det er ukendt, om neostigminmetilsulfat udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Fertilitet

Der er ingen data om, hvordan glycopyrronium og neostigmin påvirker human fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Glycopyrroniumbromid og neostigminmetilsulfat anvendes ved anæstesi. Patienter forventes ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner under påvirkning af lægemidlet. Administration af glycopyrroniumbromid kan forårsage døsighed, synsforstyrrelser og andre virkninger, der nedsætter evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienten bør ikke udføre sådanne aktiviteter, før sådanne bivirkninger er forsvundet.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er almindelige med glycopyrronium på grund af dets farmakodynamiske antikolinerge virkninger, f.eks. mundtørhed, døsighed og svedhæmning.

Bivirkninger med neostigmin er relateret til muskarinerge virkninger, såsom bradykardi og øget gastrointestinal aktivitet.

De to respektive aktive stoffer modvirker hinanden.

Bivirkninger angivet efter systemorganklasse. Hyppighederne er defineret ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig: (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| Immunsystemet | Overfølsomhed, angioødem | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Døsighed | Almindelig |
| Øjne | Synsforstyrrelser (glycopyrroniumbromid) | Ikke almindelig |
| Hjerte | Bradykardi, takykardi, ventrikulær arytmi | Almindelig |
|  | AV-blok af grad I til III, hypotension, livstruende hjertearytmier (inklusive ventrikelflimren), QT-forlængelse og hjertestop | Sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed, spytafsondring, øget gastrointestinal aktivitet | Almindelig |
| Nyrer og urinveje | Miktionsforstyrrelser | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Hæmmet svedsekretion | Almindelig |
| Anafylaktisk reaktion (glycopyrroniumbromid) | Sjælden |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk.

**4.9 Overdosering**

Behandlingen af overdosering afhænger af det dominerende præsentationssymptom.

Tegn på overdosering af neostigmin er bradykardi, spytafsondring, bronkospasmer, rastløshed, angst, opkastning og kolde ekstremiteter. Der er en risiko for luftvejskollaps.

Tegn på overdosering af glycopyrroniumbromid er takykardi og andre virkninger på hjertet, såsom hjertestop, ventrikulær arytmi, bradykardi, AV-blok af grad I til III, hypotension, livstruende hjertearytmier (inklusive ventrikelflimren) og QT-forlængelse. Eftersom glycopyrroniumbromid er en kvartær ammoniumforbindelse, er symptomerne på overdosering snarere af perifer end central karakter.

Centralt virkende anticholinesteraser såsom physostigmin er derfor unødvendige ved behandling af overdosering af glycopyrroniumbromid.

I tilfælde af overdosering anbefales det at monitorere vitalparametrene, herunder hjertefrekvens, ekg, respiration og temperatur.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Parasympatomimetika, anticholinesteraser, ATC-kode: N07AA51.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Glycopyrrolat er en kvaternær ammoniumforbindelse med antikolinerge egenskaber.

Glycopyrroniumbromid har en høj ionisering ved fysiologisk pH, og det penetrerer dermed blod-hjerne- og placentabarrieren i ringe grad. Tiden til indtræden af glycopyrronium­bromids virkning er ca. 3 minutter, hvilket er lidt længere tid end for atropin. Virkningsvarigheden er ca. 4 timer.

Neostigminmetilsulfat er en kvartær ammonium-anticholinesterase. Tiden til indtræden af virkning (afbrydelse af den muskelafslappelse, der er opnået med ikke-depolariserende præparater i forbindelse med anæstesi) er den samme som for glycopyrrolat (3 minutter).

Glycopyrroniumbromid og neostigminmetilsulfat er forbundet med mindre initial takykardi og en bedre beskyttelse mod neostigminmetilsulfats efterfølgende kolinerge virkninger end en blanding af atropin og neostigminmetilsulfat. Desuden er de residuale centrale antikolinerge virkninger mindre udtalte på grund af glycopyrroniumbromids begrænsede penetration til centralnervesystemet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Der er meget begrænset information om glycopyrroniumbromids fordeling. Kvartære ammonium-antimuskarinergika ioniseres kraftigt ved fysiologisk pH og er svagt lipid-opløselige. Derfor passerer de ikke let blod-hjerne-barrieren eller placentabarrieren.

Fordelingsstudier viser, at neostigmin er lokaliseret i ekstracellulær væske, lever og nyre.

Elimination

Efter intravenøs administration falder serumkoncentrationen af glycopyrroniumbromid hurtigt, og mindre end 10 % af dosen er tilbage i serum efter 5 minutter. Lægemidlet er i praksis fuldstændigt elimineret ½ - 3 timer efter administration.

Eliminationshalveringstiden for glycopyrroniumbromid er ikke fastlagt. En lille mængde af glycopyrroniumbromid metaboliseres til forskellige metabolitter. Glycopyrroniumbromid udskilles primært i uomdannet form via galden i fæces og urin.

Neostigminmetilsulfat elimineres hurtigt. Efter intravenøs administration er plasmahalveringstider 47-60 minutter med en gennemsnitlig halveringstid på 53 minutter.

Neostigminmetilsulfat udskilles primært i urinen. Derudover hydrolyseres det af cholinesterase og metaboliseres i leveren af mikrosomale enzymer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført langsigtede dyreforsøg til vurdering af glycopyrrolats karcinogene eller mutagene potentiale.

Der blev set nedsatte rater for undfangelse og for overlevelse ved afvænning hos rotter, på en dosisrelateret måde. Studier hos hunde tyder på, at dette kan skyldes nedsat sædsekretion, som er evident ved høje doser af glycopyrrolat. Betydningen af dette hos mennesker er ikke klarlagt.

Der er ikke gennemført prækliniske toksicitetsstudier af kombinationen af glycopyrroniumbromid og neostigminmetilsulfat.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumphosphatdodecahydrat (E339)

Citronsyre, vandfri (E330)

Natriumhydroxid (E524)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Glasampuller med 1 ml injektionsvæske, opløsning i pakninger med 10 x 1 ml.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

66104

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-