

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glicopirronio Bromuro Accord 200 microgrammi/ml soluzione iniettabile

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 200 microgrammi di glicopirronio bromuro.

3 ml contengono 600 microgrammi di glicopirronio bromuro.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Contiene 3,5 mg (0,15 mmol) di sodio per ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

1. Protezione contro l'azione di anticolinesterasici muscarinici periferici come la neostigmina e la piridostigmina, utilizzati per invertire il blocco neuromuscolare residuo prodotto da miorilassanti non depolarizzanti.
2. Agente antimuscarinico pre-operatorio per ridurre secrezioni salivari, tracheobronchiali e faringee e per ridurre l'acidità del contenuto gastrico.
3. Antimuscarinico pre-operatorio o intra-operatorio per attenuare o prevenire bradicardia intra-operatoria associata all'uso di succinilcolina o causata da riflessi vagali cardiaci.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

##### ***Premedicazione:***

##### Adulti e anziani

Da 200 a 400 microgrammi (da 0,2 mg a 0,4 mg) per via endovenosa o intramuscolare prima dell'induzione dell'anestesia. In alternativa, può essere utilizzata una dose da 4 a 5 microgrammi/kg (da 0,004 a 0,005 mg/kg) fino ad un massimo di 400 microgrammi (0,4 mg). Dosi maggiori possono provocare profondo e prolungato effetto antisialagogo, che può essere sgradevole per il paziente

##### Popolazione pediatrica (2 -11 anni) e adolescenti (12 -17 anni)

Da 4 a 8 microgrammi (da 0,004 a 0,008 mg/kg) fino ad un massimo di 200 microgrammi (0,2 mg) per via endovenosa o intramuscolare prima dell'induzione dell'anestesia. Dosi maggiori possono provocare profondo e prolungato effetto antisialagogo, che può essere sgradevole per il paziente

##### ***Uso intra-operatorio:***

##### Adulti e anziani

Si deve utilizzare una singola dose da 200 a 400 microgrammi (da 0,2 mg a 0,4 mg) per iniezione endovenosa. In alternativa, può essere utilizzata una singola dose da 4 a 5 microgrammi/kg (0,004 a 0,005 mg/kg) fino ad un massimo di 400 microgrammi (0,4 mg). Questa dose può essere ripetuta, se necessario.

#### Popolazione pediatrica (2 -11 anni) e adolescenti (12 -17 anni)

Si deve utilizzare una singola dose di 200 microgrammi (0,2 mg) per iniezione endovenosa. In alternativa, può essere utilizzata una singola dose da 4 a 8 microgrammi/kg (0,004 a 0,008 mg/kg) fino ad un massimo di 200 microgrammi (0,2 mg). Questa dose può essere ripetuta, se necessario.

### **Inversione del blocco non depolarizzante neuromuscolare residuo:**

#### Adulti e anziani

200 microgrammi (0,2 mg) per via endovenosa per 1000 microgrammi (1 mg) di neostigmina o dose equivalente di piridostigmina. In alternativa, una dose da 10 a 15 microgrammi/kg (da 0,01 a 0,015 mg/kg) per via endovenosa per 50 microgrammi/kg (0,05 mg/kg) di neostigmina o dose equivalente di piridostigmina. L'iniezione di glicopirronio bromuro può essere somministrata contemporaneamente nella stessa siringa con l'anticolinesterasi; i risultati di stabilità cardiovascolare sono maggiori con questo metodo di somministrazione.

#### Popolazione pediatrica (2-11 anni) e adolescenti (12-17 anni)

10 microgrammi/kg (0,01 mg/kg) per via endovenosa per 50 microgrammi/kg (0,05 mg/kg) di neostigmina o dose equivalente di piridostigmina. L'iniezione di glicopirronio bromuro può essere somministrata contemporaneamente nella stessa siringa con l'anticolinesterasi; i risultati di stabilità cardiovascolare sono maggiori con questo metodo di somministrazione.

#### Modo di somministrazione:

L'iniezione di glicopirronio bromuro è per via endovenosa o intramuscolare.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

In comune con altri antimuscarinici: glaucoma ad angolo chiuso; miastenia grave (grandi dosi di composti di ammonio quaternario hanno dimostrato di bloccare l'estremità terminale dei recettori nicotinici); ileo paralitico; stenosi pilorica; ipertrofia prostatica.

Combinazioni anticolinesterasi-antimuscarinico, come neostigmina più glicopirronio, devono essere evitate nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché glicopirronio bromuro provoca tachicardia, si raccomanda estrema cautela nei pazienti con tireotossicosi, malattia coronarica, aritmie cardiache, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza cardiaca. Dato che glicopirronio bromuro inibisce la sudorazione, pazienti con aumentata temperatura corporea (soprattutto bambini) devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

Deve essere usato con cautela in presenza di reflusso gastro-esofageo, diarrea, colite ulcerosa e infarto miocardico acuto.

I farmaci anticolinergici possono causare aritmie ventricolari se somministrati durante l'anestesia per inalazione soprattutto in associazione con idrocarburi alogenati.

A differenza dell'atropina, il glicopirronio bromuro è un composto di ammonio quaternario e non attraversa la barriera emato-encefalica. È meno probabile, quindi, che causi confusione post-operatoria particolarmente preoccupante nei pazienti anziani. Rispetto ad atropina, glicopirronio bromuro ha ridotto gli effetti cardiovascolari ed oculari.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Vi è un aumento del rischio di reazioni avverse da antimuscarinici nei pazienti che assumono farmaci con effetti antimuscarinici quali IMAO, amantadina, clozapina, antidepressivi triciclici e nefopam.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Per l'uso indicato, gli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3) sono di rilevanza molto limitata. L'utilizzo nelle donne in gravidanza non è stato valutato in modo sistematico. Questo prodotto deve essere utilizzato in gravidanza solo se considerato essenziale.

##### Allattamento

Non è noto se il glicopirronio bromuro sia escreto nel latte materno. Tuttavia, il glicopirronio bromuro (compresi i suoi metaboliti) è stato escreto nel latte di femmine di ratto in allattamento (vedere paragrafo 5.3).

L'uso del glicopirronio in donne che allattano deve essere considerato solo se il beneficio atteso per la donna è superiore ad ogni possibile rischio per il lattante (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non utilizzare o guidare macchinari pesanti se non è stato dimostrato che la sostanza attiva non interferisce con capacità mentali o fisiche.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Glicopirronio bromuro può provocare i seguenti effetti indesiderati conseguenza delle sue principali azioni farmacologiche: secchezza delle fauci, difficoltà nella minzione, disturbi di accomodazione della vista, tachicardia, palpitazioni, inibizione della sudorazione. Gli effetti collaterali degli antimuscarinici includono costipazione, bradicardia transitoria (seguita da tachicardia, palpitazioni e aritmia), ridotte secrezioni bronchiali, urgenza nella minzione e ritenzione urinaria, dilatazione delle pupille con perdita dell'accomodazione, fotofobia, rossore e secchezza della pelle.

Gli effetti collaterali che occasionalmente si verificano includono confusione (soprattutto negli anziani), nausea, vomito, stordimento e, molto raramente, si può verificare glaucoma ad angolo chiuso.

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati con frequenza non nota:

- ipersensibilità,
- angioedema

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

#### 4.9 Sovradosaggio

Poiché glicopirronio bromuro è un composto di ammonio quaternario, i sintomi da sovradosaggio sono di natura periferica piuttosto che centrale. Per contrastare gli effetti anticolinergici periferici, può essere somministrato un anticolinesterasico di ammonio quaternario come la neostigmina metilsolfato in una dose di 1000 microgrammi (1,0 mg) per ogni 1000 microgrammi (1,0 mg) di glicopirronio bromuro somministrati per via parenterale.

### 4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici di sintesi, composti di ammonio quaternario, codice ATC: A03A B02

Come altri agenti anticolinergici, inibisce l'azione dell'acetilcolina sulle strutture innervate da nervi colinergici postgangliari e sulla muscolatura liscia che risponde all'acetilcolina ma manca di innervazione colinergica. Questi recettori colinergici periferici sono presenti nelle cellule effettrici autonome del muscolo liscio, del muscolo cardiaco, del nodo senoatriale, del nodo atrioventricolare, delle ghiandole esocrine e in misura limitata dei gangli del sistema nervoso autonomo. Così diminuisce il volume e l'acidità libera delle secrezioni gastriche e controlla le eccessive secrezioni faringee, tracheali e bronchiali. Glicopirronio bromuro antagonizza i sintomi muscarinici (es. broncorrea, broncospasmo, bradicardia e ipermotilità intestinale) indotti da farmaci colinergici come gli anticolinesterasici.

Il gruppo ammonico quaternario altamente polare del glicopirronio bromuro limita il suo passaggio attraverso le membrane lipidiche, come la barriera emato-encefalica, al contrario di atropina solfato e scopolamina bromidrato, che sono ammine terziarie non polari che penetrano facilmente le barriere lipidiche.

L'iniezione di glicopirronio bromuro è stata utilizzata con successo, in aggiunta all'inversione da neostigmina, quando l'atropina è utilizzata come anticolinergico preoperatorio. L'utilizzo dell'iniezione di glicopirronio bromuro in aggiunta all'inversione di miorilassanti non depolarizzanti da neostigmina è associata a minore tachicardia iniziale e ad una migliore protezione contro gli effetti colinergici della neostigmina rispetto ad un'inversione con una miscela di neostigmina e atropina.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Glicopirronio bromuro è rapidamente distribuito e/o escreto dopo somministrazione endovenosa. La fase finale di eliminazione è relativamente lenta con livelli plasmatici quantificabili fino a 8 ore dopo la somministrazione. Gli effetti di picco si verificano approssimativamente da 30 a 45 minuti dopo la somministrazione intramuscolare. Gli effetti di blocco vagale persistono da 2 a 3 ore e gli effetti antisialagoghi durano fino a 7 ore, periodi più lunghi di quelli dell'atropina. Con la somministrazione endovenosa, l'insorgere dell'effetto è generalmente evidente entro un minuto.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di glicopirronio bromuro è stata studiata in topi e ratti. In seguito a somministrazione intraperitoneale, la DL50 è stata stimata essere 107 mg/kg nel topo e 196 mg/kg nei ratti. In seguito a somministrazione orale, la DL50 è stata stimata essere 1150 mg/kg nei ratti. La somministrazione orale cronica di dosi di 4, 16 e 64 mg/kg per un massimo di 27 settimane nei cani ha prodotto midriasi, cicloplegia, xerostomia, vomito, lacrimazione occasionale, sclera arrossata e rinorrea. Non ci sono stati cambiamenti nel peso degli organi e l'istopatologia non ha evidenziato modifiche correlate al principio attivo.

Sebbene gli studi sulla riproduzione in ratti e conigli non abbiano evidenziato effetti teratogeni da glicopirronio bromuro, non è stata stabilita la sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento. Una diminuzione dei tassi di concepimento e della sopravvivenza allo svezzamento è stata osservata nei ratti, in modo dose-dipendente. Gli studi nei cani suggeriscono che questo può essere dovuto alla diminuita secrezione seminale che è evidente ad alte dosi di glicopirronio bromuro. La significatività di questo per l'uomo non è chiara.

Glicopirronio bromuro (compresi i suoi metaboliti) è stato escreto nel latte di femmine di ratto in allattamento e ha raggiunto concentrazioni fino a 10 volte più alte nel latte che nel sangue della madre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido cloridrico (*per aggiustare il pH*)

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

L'iniezione di glicopirronio bromuro ha dimostrato di essere fisicamente compatibile con i seguenti agenti comunemente utilizzati nella pratica anestesiológica: butorfanolo, lorazepam, droperidolo e fentanil citrato, levorfanolo tartrato, petidina cloridrato, morfina solfato, neostigmina, prometazina e piridostigmina.

L'iniezione di glicopirronio bromuro ha dimostrato di essere fisicamente incompatibile con i seguenti agenti comunemente utilizzati nella pratica anestesiológica: diazepam, dimenidrinato, metoexitone sodico, pentazocina, pentobarbital sodico, tiopentale sodico.

Questo medicinale deve essere somministrato direttamente senza essere ricostituito con alcun solvente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Utilizzare immediatamente dopo l'apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro di tipo 1, 1 ml e 3 ml

Confezioni:

5 x 1 ml fiale

10 x 1 ml fiale

10 x 3 ml fiale

3 x 3 ml fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo per uso singolo. Eliminare qualsiasi contenuto residuo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare Limited  
Sage House,  
319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

044238018 - "200 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 5 fiale in vetro da 1ml  
044238020 - "200 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 10 fiale in vetro da 1ml  
044238032 - "200 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 10 fiale in vetro da 3ml  
044238044 - "200 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 3 fiale in vetro da 3ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco