

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Robinul® zur Injektion
0,2 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Glycopyrroniumbromid
1 ml Injektionslösung enthält:
Glycopyrroniumbromid 0,2 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Enthält Natriumchlorid (Siehe Abschnitt 4.4).

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Robinul zur Injektion ist eine farblose, klare Injektionslösung.

Robinul zur Injektion ist eine isotonische Injektionslösung mit einem pH-Wert zwischen 2,0–3,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Robinul zur Injektion wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

Anästhesiologie:

Vor Operationen zur Herabsetzung des Speichelflusses, der Sekretion im Pharynx, in der Trachea und im Bronchialsystem, Reduzierung der Magensaftmenge und der freien Säure. Blockade des Verzögerungsreflexes des Vagus auf das Herz während der Narkoseeinleitung und der Intubation.

Zum Schutz vor Nebenwirkungen der Cholinergika, die zur Aufhebung der neuromuskulären Blockade nicht depolarisierender Muskelrelaxantien gegeben werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anästhesiologische Operationsvorbereitung
Für die Operationsvorbereitung ist die intramuskuläre Gabe zu bevorzugen, eine intravenöse Gabe ist bei entsprechender Überwachung des Patienten möglich.

Erwachsene:

Empfohlene Dosierung 0,2–0,4 mg bzw. 0,004–0,005 mg/kg KG 30–60 min vor Anästhesieeinleitung zur Prämedikation. Die Maximaldosis von 0,4 mg sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche:

Empfohlene Dosierung 0,004–0,008 mg/kg KG bis zur Maximaldosis von 0,2 mg. (Höhere Dosierungen können einen starken und lang andauernden Speichelfluss hemmenden Effekt hervorrufen, der für den Patienten unangenehm sein kann.)

Während der Narkoseeinleitung und Intubation kann Glycopyrroniumbromid zur Beseitigung von bradykarden Herzrhythmusstörungen wiederholt in Einzeldosen von 0,1 mg (intravenös) verabreicht werden.

Zum Schutz vor Nebenwirkungen bei der Aufhebung der neuromuskulären Blockade mit Cholinergika

Erwachsene:

Als empfohlene Dosis 0,2 mg Glycopyrroniumbromid pro 1,0 mg Neostigmin oder

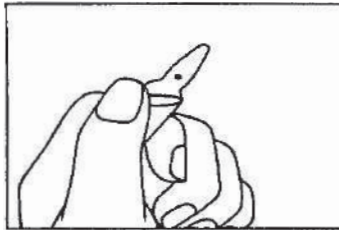
pro 5,0 mg Pyridostigmin gemeinsam in einer Mischspritze intravenös.

Kinder und Jugendliche:

Die Dosierung sollte entsprechend dem Körpergewicht erfolgen.

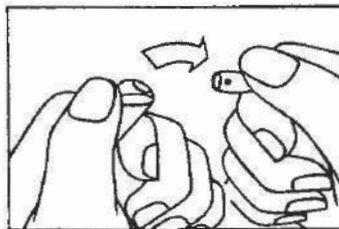
Art der Anwendung

Anleitung zum Öffnen der One-point-cut-(OPC-) Ampullen:



Farbpunkt nach oben

Die im Ampullenspiß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.



Farbpunkt nach oben

Die Sollbruchstelle befindet sich unterhalb des Farbpunktes. Den Ampullenspiß nach unten abbrechen.

Robinul zur Injektion kann unverdünnt oder verdünnt intramuskulär oder intravenös angewendet werden. Intravenöse Injektionen sind für Fälle zu reservieren, die eine sofort einsetzende Wirkung erfordern.

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Der Inhalt der Injektionsflasche ist unmittelbar nach dem Öffnen zu verwenden und nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste von Injektionslösungen sind zu vernichten.

Robinul zur Injektion kann gleichzeitig mit folgenden als Injektabilia vorliegenden Medikamenten gemischt und injiziert werden: 5% und 10% Glukose-Lösung in Wasser oder einer Kochsalzlösung; Atropinsulfat; Physostigminsalicylat; Diphenhydramin-HCl; Codeinphosphat; Hydromorphon-HCl; Droperidol; Droperidol + Fentanylcitrat; Propiomazin-HCl; Benzquinamid-HCl; Levorphanol-Tartrat; Lidocain; Meperidin-HCl + Promethazin-HCl; Meperidin-HCl; Pyridostigminbromid; Morphinsulfat; Alphaprodin-HCl; Nalbuphin-HCl; Oxymorphon-HCl; hydrochlorierte Opiumalkaloide; Procain-HCl; Promethazin-HCl; Neostigminmethylsulfat; Scopolamin-HBr; Promazin-HCl; Butorphanol-Tartrat; Fentanylcitrat; Pentazocinlaktat; Trimethobenzamid-HCl; Triflupromazin-HCl; Hydroxyzin-HCl.

Robinul zur Injektion kann in den Schlauch einer laufenden Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung mit Laktat-Zusatz gespritzt werden.

Obwohl das Mischen von Chlorpromazin-HCl oder Prochlorperazin mit anderen Wirkstoffen von den Herstellern nicht empfohlen

wird, ist Robinul zur Injektion mit den genannten Substanzen kompatibel.

4.3 Gegenanzeigen

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

Glaukom, mechanische Stenosen der Harnwege (z. B. Verschluss des Harnblasenhaltes infolge von Prostatahypertrophie), mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Traktes, wie Achalasie (früher als Kardiospasmus bezeichnet) und andere, paralytischer Ileus, Darmatonie bei älteren oder geschwächten Patienten, kardiovaskuläre Labilität bei akuten Blutungen, schwere ulzerierende Colitis, ein toxisches Megakolon, wenn es eine ulzerierende Colitis kompliziert, Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jeder Fall von Tachykardie muss vor der Anwendung von Robinul zur Injektion genau untersucht werden, da das Präparat ein Ansteigen der Herzfrequenz verursachen kann.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Robinul zur Injektion bei Patienten mit Koronarsuffizienz, Stauungsinsuffizienz des Herzens, Arrhythmien, Hypertonie oder Hyperthyreose.

Diarrhoe kann ein frühes Symptom eines unvollständigen Darmverschlusses sein, insbesondere bei Patienten mit Ileostomie oder Kolostomie. In diesem Fall wäre die Behandlung mit Robinul zur Injektion ungeeignet und möglicherweise schädlich.

Bei schwerer Niereninsuffizienz kann die Wirkung von Robinul zur Injektion länger anhalten, da Glycopyrroniumbromid hauptsächlich unverändert über den Urin ausgeschieden wird. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte daher die Dosis von Robinul zur Injektion entsprechend angepasst werden.

Robinul zur Injektion enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Robinul zur Injektion kann die tachykarde Wirkung von β -Sympathomimetika verstärken.

Anticholinergika können die Resorption anderer gleichzeitig verabfolgter Medikamente verzögern.

Sehr ausgeprägte anticholinerge Effekte können auftreten, wenn Robinul zur Injektion gleichzeitig mit Belladonna-Alkaloiden oder synthetischen Anticholinergika (wie Antiparkinsonmitteln), Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Antihistaminika oder zentralwirksamen Analgetika wie Meperidin gegeben wird.

Die gleichzeitige Verwendung von Anticholinergika und Kortikosteroiden kann zu einem erhöhten Augeninnendruck führen. Die gleichzeitige Verwendung von Anticholinergika und langsam freisetzen-

Digoxintabletten kann zu erhöhten Digoxin-Serumwerten führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit einer Anwendung von Robinul zur Injektion in der Schwangerschaft vor. Robinul zur Injektion sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Anticholinergika können die Laktation unterdrücken. Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrroniumbromid in die Muttermilch übertritt. Daher sollte Robinul zur Injektion in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor. In Tierversuchen wurde Glycopyrroniumbromid nur unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend, da die Anwendung ausschließlich im Rahmen einer Allgemeinanästhesie erfolgt, durch die bereits die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten: (< 1/10.000)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die meisten Nebenwirkungen von Anticholinergika ergeben sich aus ihren pharmakologischen Wirkungen. Im Allgemeinen werden unter Anticholinergika folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: schwere allergische Reaktionen oder Idiosynkrasie mit Anaphylaxie, Urtikaria und andere Hauterscheinungen, Überempfindlichkeit, Angioödem.

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Nervosität, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit und/oder Erregtheit, insbesondere bei älteren Patienten.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Schwindel.
Die Nebenwirkungsinzidenz im ZNS ist im Vergleich zu der nach der Anwendung von Anticholinergika vom Typ der tertiären Amine (z. B. Atropin, Scopolamin) geringer wegen der verminderten Passage durch Lipidmembranen wie die Blut-Hirn-Schranke.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Akkomodationsstörungen infolge von Mydriasis, Akkomodationslähmung, erhöhter Augeninnendruck.

Herzkrankungen

Häufig: Bei höherer Dosierung (10 µg/kg KG) und gemeinsamer Gabe mit indirekten Parasympathomimetika wie Neostigmin und Pyridostigmin werden Herzrhythmusstörungen wie Knotenrhythmus, Vorhof- und Kammerextrasystolen und supraventrikuläre Tachykardie beobachtet.
Nicht bekannt: Tachykardie, Palpitation.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Mundtrockenheit.
Nicht bekannt: Geschmacksverlust, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Völlegefühl.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:
Verminderte Transpiration.
Nicht bekannt: Während der Anwendung von Robinul zur Injektion kann es bei hoher Außentemperatur infolge eingeschränkter Schweißentwicklung zu Hitzestauungen kommen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Verzögerte Miktion und Harnverhalten.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Laktationsunterdrückung.
Nicht bekannt: Impotenz.

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 der Intoxikation

Einzelfälle von Vergiftungserscheinungen sind bekannt geworden. Bei Überdosierung könnten anticholinerge Symptome wie Sehstörungen, Tachykardie, Mundtrockenheit und Hautrötung auftreten.

Therapie von Intoxikationen

Um derartige periphere anticholinerge Erscheinungen zu bekämpfen, sollte ein Acetylcholinesterase-Hemmer vom Typ der quaternären Ammoniumverbindung wie Neostigminmethylsulfat (das die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet) intravenös in einer Dosis von 0,25 mg gegeben werden. Diese Dosierung wird alle 5 bis 10 Minuten so oft wiederholt, bis die anticholinergen Symptome abgeklungen sind oder das Maximum von 2,5 mg AChE-Hemmer erreicht ist.

Bei Kindern sollte entsprechend geringer dosiert werden.

Die Behandlung einer Überdosierung muss unter ständiger Kontrolle am EKG-Monitor erfolgen.

Für den unwahrscheinlichen Fall, dass ZNS-Symptome auftreten (Aufgeregtheit, Rastlosigkeit, Konvulsionen, Symptome einer Psychose), sollte Physostigmin (als zentralgängiges Cholinergikum) angewendet werden. Eine Dosis von 0,5 bis 2,0 mg Physostigmin sollte langsam intravenös injiziert und, falls notwendig, bis zu einer Gesamtmenge von 5 mg (bei Erwachsenen) wiederholt werden. Bei Kindern sollten entsprechend geringere Mengen appliziert werden. Fieber sollte symptomatisch behandelt werden.

Im Fall von Curare-ähnlicher Lähmung der Atemmuskulatur sollte künstlich beatmet werden, bis die Eigenatmung wieder wirksam funktioniert.

Bei Glaukomkranken kann lokal Pilocarpin gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Robinul zur Injektion ist ein synthetisches Anticholinergikum.
ATC-Code: A03A B02

Die chemische Bezeichnung ist
3-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetoxy)-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid

Robinul zur Injektion verhindert wie andere Anticholinergika die Einwirkung von Acetylcholin auf Strukturen, die von postganglionären cholinergischen Nerven versorgt werden, sowie auf die glatte Muskulatur, die auf Acetylcholin anspricht, jedoch keine cholinergische Innervation besitzt. Solche peripheren cholinergischen Rezeptoren befinden sich in den autonomen Effektorzellen der glatten Muskulatur, des Herzmuskels, dem Sinusknoten, dem Atrioventrikularknoten, den exokrinen Drüsen und in beschränktem Maß auch in den autonomen Ganglien. Auf diese Weise reduziert Robinul zur Injektion die freie Säure im Magensaft und dessen Menge. Im Pharynx, in der Trachea und in den Bronchien wird eine übermäßige Sekretproduktion eingeschränkt. Robinul zur Injektion wirkt muskarinartigen Symptomen wie Bronchorrhoe, Bronchialkrämpfen, Bradykardie und übermäßiger Darmtätigkeit, wie sie durch Cholinergika, z. B. durch Anticholinesterase-Mittel, hervorgerufen werden können, entgegen. In einer Anzahl von grundlegenden pharmakologischen Tierversuchen konnte die starke antisekretorische Wirkung auf den Magen nachgewiesen werden. Robinul zur Injektion zeigte an Ratten einen bedeutenden Schutzeffekt gegen Shay-Ulzerationen. Seine Wirkung auf die Magen-Darmmotilität ist insofern besonders hervorzuheben, als der Darmtonus durch Dosen herabgesetzt wird, die wenig oder keine Wirkung auf die Peristaltik zeigen.

Im Gegensatz zu Atropinsulfat und Scopolaminhydrobromid passiert Robinul zur Injektion als quaternäre Ammoniumverbindung die Blutliquorschranke nur in be-



grenztem Maße. Daher sind sowohl Wirkungen als auch die Nebenwirkungen im ZNS im Vergleich zu Anticholinergika vom Typ der tertiären Amine geringer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Über das Verteilungsverhalten von Glycopyrroniumbromid ist wenig bekannt. Quaternäre Ammonium-Anticholinergika sind vollständig ionisiert und somit wenig fettlöslich. Entsprechend schwer penetriert Glycopyrroniumbromid in das ZNS oder in das Augengewebe. Glycopyrroniumbromid geht in die Gallenflüssigkeit über. Nach intravenöser Applikation sinkt die Serumkonzentration von Glycopyrroniumbromid rapide. Nach 5 Minuten werden weniger als 5% im Serum gefunden; eine halbe Stunde bis 3 Stunden nach Applikation lässt sich überhaupt kein Glycopyrroniumbromid mehr nachweisen. Geringe Mengen werden zu verschiedenen Metaboliten umgesetzt. Glycopyrroniumbromid wird im wesentlichen unverändert biliär oder renal eliminiert. Die Wirkung nach intramuskulärer Injektion tritt nach 20–40 Minuten ein. Das Wirkungsmaximum wird nach 30–45 Minuten erreicht, die Wirkungsdauer beträgt 2–3 Stunden. Die Speichelfluss hemmende Wirkung hält 7 Stunden an (weitaus länger als nach Atropingabe). Nach intravenöser Injektion setzt die Wirkung gewöhnlich schon innerhalb einer Minute ein. Die Wirkungsdauer wechselt, ist jedoch bei intravenöser Injektion beträchtlich kürzer.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Experimentelle Tierstudien zur akuten Toxizität und zur Toxizität nach wiederholter Applikation zeigen keine relevanten Effekte, die nicht bereits an anderer Stelle der Fachinformation beschrieben sind.

Experimentelle Untersuchungen zur Ermittlung des Kanzerogenitäts- bzw. Mutagenitätspotenzials von Glycopyrroniumbromid sind bisher nicht durchgeführt worden. Aufgrund der nur einmaligen Anwendung von Robinul zur Injektion ist dies für die hier beantragte Indikation akzeptabel.

Glycopyrroniumbromid ist hinsichtlich reproduktionstoxikologischer Wirkungen nur unzureichend untersucht worden. Vorliegende Daten aus Studien an Ratten und Mäusen zeigten keine teratogenen Wirkungen. In Reproduktionsstudien an Ratten wurde weiterhin beobachtet, dass die Empfängnisrate und die Überlebensrate bei den mit Glycopyrroniumbromid behandelten Tieren dosisabhängig geringer waren. Studien an Hunden lassen vermuten, dass die verminderte Konzeptionsrate mit der verminderten Spermasekretion zusammenhängt, die unter hochdosiertem Glycopyrroniumbromid beobachtet wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Robinul zur Injektion-Injektionslösung hat einen pH-Wert von 2,0–3,0. Da die

Stabilität des Wirkstoffes mit zunehmendem pH-Wert (ab pH 6) abnimmt, sollte Robinul zur Injektion nicht mit pH-Wert erhöhenden Wirkstoffen wie Chloramphenicolnatriumsuccinat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Diazepam, Natriumpentobarbital, Natriumthiobarbital, Natriumsecobarbital, verschiedenen Phenothiazinen, Dimenhydrinat, Dexamethasonnatriumphosphat oder gepufferter Ringer-Laktat-Lösung gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 5 Ampullen (Typ 1 Glas) zu 1 ml.
OP mit 10 (2 × 5) Ampullen (Typ 1 Glas) zu 1 ml.
OP mit 10 Ampullen (Typ 1 Glas) zu 1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone + 49 30 338427-0
fax + 49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

Mitvertreiber

biosyn Arzneimittel GmbH
Schorndorfer Straße
70734 Fellbach
Fon + 49 (0) 711 575 32 00
Fax + 49 (0) 711 575 32 99
e-Mail: info@biosyn.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6739722.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

03.2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt