

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

## **GLYCOPYRROLATE INJECTION USP**

**0,2 mg/mL**

**Pour administration intramusculaire ou intraveineuse**

**Anticholinergique**

Sandoz Canada Inc.  
145, rue Jules-Léger  
Boucherville (QC) Canada  
J4B 7K8

Date de préparation: le 18 août, 2005

No. Contrôle: 100418

**MONOGRAPHIE**  
**GLYCOPYRROLATE INJECTION USP**  
**0,2 mg/mL**

**Classification thérapeutique**

**Anticholinergique**

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le glycopyrrolate, comme d'autres anticholinergiques (antimuscariniques), s'oppose par action compétitive à l'acétylcholine sur les structures innervées par les fibres cholinergiques post-ganglionnaires et sur les muscles lisses qui répondent à l'acétylcholine sans toutefois posséder d'innervation cholinergique.

Le glycopyrrolate antagonise les symptômes muscariniques (tels que bronchorrhée, bronchospasme, bradycardie et hypermotilité intestinale) induits par les médicaments cholinergiques comme les anticholinestérasiques.

À titre de prémédication, le Glycopyrrolate injection USP diminue l'excès de sécrétions pharyngées, trachéales et bronchiques et, pendant l'anesthésie, il semble protéger le cœur d'une stimulation vagale excessive.

La fonction ammonium polaire de la molécule de glycopyrrolate limite son passage à travers les membranes lipidiques comme la barrière hémato-encéphalique, contrairement aux alcaloïdes de la belladone (comme l'atropine) qui sont des amines tertiaires non polaires. En conséquence, le Glycopyrrolate injection USP ne provoque pas les effets sur le système nerveux central vus avec les alcaloïdes de la belladone.

Le début de l'action est de 20 à 40 minutes après une administration intramusculaire de Glycopyrrolate injection USP. L'effet maximal se produit dans les 30 à 45 minutes qui suivent l'injection, et la durée d'action s'étend de 4 à 6 heures. Avec une injection intraveineuse, le début de l'action est évident généralement en dedans d'une minute; sa durée varie comme celle de tous les autres anticholinergiques. Suite à une administration intraveineuse de glycopyrrolate, les effets vagolytiques bloquants persistent pendant 2 à 3 heures et les effets antisialagogues persistent jusqu'à 7 heures.

## INDICATIONS

**Troubles gastro-intestinaux :** Le Glycopyrrolate injection USP peut servir au traitement des troubles gastro-intestinaux susceptibles de répondre à une thérapie anticholinergique lorsque l'administration orale n'est pas tolérée ou que l'on désire une action anticholinergique rapide.

**Anesthésie :** Le Glycopyrrolate injection USP est utile comme agent

préanesthésique antimuscarinique.

Au cours du renversement du blocage neuromusculaire induit par les myorelaxants non dépolarisants, il protège des effets muscariniques périphériques (tels que la bradycardie et les sécrétions excessives) des agents cholinergiques comme la néostigmine et la pyridostigmine.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité connue au glycopyrrolate.

À cause de sa teneur en alcool benzylique, le Glycopyrrolate injection USP en fioles multidoses ne devrait pas être utilisé chez les nouveau-nés.

De plus, dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, le Glycopyrrolate injection USP est contre-indiqué en présence de glaucome, d'uropathie obstructive (par exemple, obstruction du col de la vessie causée par une hypertrophie prostatique), d'affection occlusive des voies gastro-intestinales (par exemple, dans la sténose du pylore), d'iléus paralytique, d'atonie intestinale ou d'affection pulmonaire chronique (patient âgé ou souffrant d'une affection débilitante), d'un statut d'instabilité cardiovasculaire au cours d'une hémorragie aiguë, de rectocolite hémorragique grave, le mégacôlon toxique (complication d'une rectocolite hémorragique grave) et de myasthénie grave.

## **MISES EN GARDE**

**Emploi pendant la grossesse :** L'emploi du médicament pendant la grossesse, l'allaitement ou la période de procréation demande que les bénéfices à en retirer soient comparés aux risques possibles encourus par la mère et l'enfant.

En présence d'une température ambiante élevée, tous les anticholinergiques peuvent déclencher un coup de chaleur (fièvre, température élevée de l'organisme causée par une sudation insuffisante).

La diarrhée peut être un symptôme précoce d'une occlusion intestinale incomplète, surtout chez les patients ayant subi une iléostomie ou une colostomie. Dans ces cas, le médicament ne serait pas approprié et pourrait être nocif.

Le Glycopyrrolate injection USP peut causer de la somnolence ou une vision trouble. Dans ce cas, il faut avertir les patients de ne pas se livrer à des activités qui exigent de la vigilance comme la conduite d'un véhicule motorisé ou de toute autre machinerie, et de ne pas entreprendre de travaux dangereux tout en prenant le médicament.

## PRÉCAUTIONS

**L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE D'UN ANTICHOLINERGIQUE QUELCONQUE AU COURS D'UNE ANESTHÉSIE AVEC DU CYCLOPROPANE RISQUE DE PROVOQUER DES ARYTHMIES VENTRICULAIRES** par conséquent, il faut exercer beaucoup de prudence si l'on doit recourir au Glycopyrrolate injection USP pendant une anesthésie avec du cyclopropane. Si le médicament est administré en petites doses progressives de 0,1 mg ou moins, le risque de déclencher une arythmie ventriculaire est réduit.

**DÉTERMINER LA CAUSE DE TOUTE TACHYCARDIE AVANT D'EMPLOYER DES ANTICHOLINERGIQUES TYPE ATROPINIQUE CAR ILS PEUVENT AUGMENTER LA FRÉQUENCE CARDIAQUE.**

Avec une surdose une action curarisante pourrait se produire, c'est-à-dire un blocage neuromusculaire amenant à une faiblesse musculaire et possiblement à une paralysie. Cette complication n'a cependant pas encore été rapportée.

Employer le Glycopyrrolate injection USP avec prudence chez les personnes âgées et chez tous les patients qui présentent :

- une affection du système nerveux autonome (neuropathie)
- une maladie du foie ou des reins
- une rectocolite hémorragique - de fortes doses peuvent supprimer la motilité intestinale au point de produire un iléus paralytique et par le fait

même précipiter ou aggraver la sérieuse complication du mégacôlon toxique

- une hyperthyroïdie, une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque congestive, des arythmies cardiaques, de l'hypertension et de l'hypertrophie prostatique
- une hernie hiatale accompagnée d'un reflux gastro-œsophagien puisque les anticholinergiques peuvent aggraver cet état
- un début de glaucome (le glaucome aigu peut être précipité chez les individus susceptibles)

Il faut noter que les anticholinergiques utilisés pour le traitement de l'ulcère gastrique peuvent retarder le temps d'évacuation gastrique et compliquer la thérapie (stase antrale). L'utilisation d'une sonde gastrique devrait être considérée lorsque plus de deux doses successives doivent être administrées.

Ne pas compter sur l'utilisation du médicament en présence de complications d'une affection des voies biliaires.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables aux anticholinergiques peuvent inclure de la xérostomie ; un retard de la miction et de la rétention urinaire ; de la vision trouble causée par une mydriase et une cycloplégie ; de la photophobie ; de l'élévation de la pression intra-oculaire incluant un glaucome aigu, de la

tachycardie ; palpitations ; diminution de la sudation avec risque de coups de chaleur ; perte de goût ; céphalées; nervosité; somnolence, faiblesse; étourdissements, insomnie, nausée; vomissements; impuissance; interruption spontanée de l'allaitement; constipation; ballonnements; graves réactions allergiques ou des idiosyncrasies médicamenteuses qui comprennent de l'anaphylaxie, de l'urticaire et d'autres manifestations dermiques; une certaine confusion mentale et/ou excitation, plus particulièrement chez les personnes âgées.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

**Symptômes :** Une paralysie se répandant aux organes innervés par le système nerveux parasympathique doit éveiller le soupçon d'un empoisonnement par des agents antimuscariniques. Des muqueuses sèches, des pupilles largement dilatées et sans réaction, une tachycardie, de la rougeur épidermique et de la fièvre sont à souligner. Un blocage neuromusculaire évoquant la curarisation peut se produire et mener jusqu'à une paralysie respiratoire.

**Traitement :** Afin de combattre les effets périphériques de nature anticholinergique, un ammonium quaternaire anticholinestérasique comme le méthylsulfate de néostigmine peut être donné à raison de 1 mg pour chaque mg de Glycopyrrolate injection USP que l'on sait avoir été injecté.

Pour combattre l'hypotension, essayer les amines pressives. Pour combattre la

dépression respiratoire, administrer de l'oxygène ainsi qu'un stimulant respiratoire ou recourir à la respiration artificielle. Le cathétérisme peut quelquefois être nécessaire.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Le Glycopyrrolate injection USP peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse, sans dilution.

**NE PAS UTILISER CHEZ LES NOUVEAU-NÉS QUAND PRÉSENTÉ SOUS FORME DE FIOLE MULTIDOSE.**

**LES ENFANTS ATTEINTS DE MALADIES TELLES QUE LE SYNDROME DE DOWN NE DOIVENT PAS RECEVOIR D'ANTICHOLINERGIQUES; SI, CEPENDANT, CEUX-CI S'AVÈRENT NÉCESSAIRES, LA DOSE HABITUELLE DOIT ÊTRE RÉDUITE DE MOITIÉ.**

**Gastro-entérologie :** La posologie habituelle recommandée de Glycopyrrolate injection USP est de 0,1 mg administrée aux quatre heures, trois ou quatre fois par jour. Si l'on désire un effet plus prononcé, donner 0,2 mg.

La fréquence de l'administration dépend de la réponse du patient, mais on recommande un intervalle de 4 heures entre les injections. Certains patients ne

requièrent qu'une seule dose, alors que d'autres en auront besoin de deux, trois ou quatre par jour.

On ne possède pas de données sur l'usage du glycopyrrolate en injectable dans le traitement des désordres gastro-intestinales chez les enfants.

**Anesthésie : Médication préanesthésique: Posologie: Adultes et Enfants:**  
0,005 mg/kg de poids corporel par injection intramusculaire, administré de 30 minutes à une heure avant le temps anticipé d'induction de l'anesthésie ou au moment de l'administration du narcotique et/ou du sédatif préanesthésique.

**NOTE : ENFANTS (jusqu'à 12 ans) PEUVENT AVOIR BESOIN JUSQU'À 0,01 mg/kg DE POIDS CORPOREL.**

La synchronisation entre l'administration du Glycopyrrolate injection USP et l'induction de l'anesthésie n'est pas critique au même titre qu'avec les alcaloïdes de la belladone, puisque le Glycopyrrolate injection USP a une durée d'action prolongée offrant une protection de deux à trois fois plus longue que celle procurée par l'atropine ou la scopolamine.

**Posologie Préanesthésique 0.005 mg/kg par voie intramusculaire**

---

<b>Poids</b>	<b>Glycopyrrolate</b>	<b>mL de concentration de 0,2 mg/mL</b>
--------------	-----------------------	---

---

10 kg	0,05 mg	0,25 mL
20 kg	0,1 mg	0,5 mL
30 kg	0,15 mg	0,75 mL
40 kg	0,2 mg	1,0 mL
50 kg	0,25 mg	1,25 mL
60 kg	0,3 mg	1,5 mL
70 kg	0,35 mg	1,75 mL
80 kg	0,4 mg	2,0 mL
90 kg	0,45 mg	2,25 mL
100 kg	0,5 mg	2,5 mL

---

**Médication peropératoire :** Le Glycopyrrolate injection USP peut être utilisé durant une chirurgie pour contrecarrer les réflexes induits par les médicaments ou des réflexes de la traction vagale associés aux arythmies (par exemple, la bradycardie). On doit s'efforcer par les moyens habituels de déterminer la cause de l'arythmie et d'exécuter les manœuvres chirurgicales ou anesthésiques nécessaires afin de corriger le déséquilibre parasymphatique.

**Posologie:** Administrer par voie intraveineuse et répéter au besoin à des intervalles de deux à trois minutes. **Adultes:** 0,1 mg. **Enfants:** 0,005 mg/kg de poids corporel; ne pas dépasser 0,1 mg pour chaque dose unique.

**Renversement du blocage neuromusculaire: Posologie: Adultes et Enfants:**

0,2 mg de Glycopyrrolate injection USP pour chaque 1 mg de néostigmine ou 5 mg de pyridostigmine.

**NOTE :** Afin de réduire l'apparition d'effets secondaires cardiaques, les médicaments peuvent être administrer simultanément par voie intraveineuse et aussi mélangés dans une même seringue. On ne recommande pas l'utilisation de mélanges comportant plus de 5 mg de néostigmine ou 25 mg de pyridostigmine avec 1 mg de glycopyrrolate.

### INFORMATION PHARMACEUTIQUE

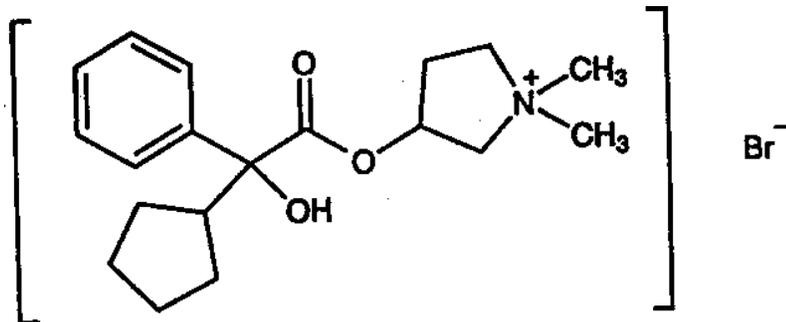
#### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

**Nom propre :** Glycopyrrolate

**Nom chimique :** 3-hydroxy-1,1-diméthylpyrrolidiniumbromide  $\alpha$ -cyclopentylmandelate.;

3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-diméthyl-,bromide.

**Formule structurelle :**



**Formule moléculaire:**  $C_{19}H_{28}BrNO_3$

**Poids moléculaire:** 398,35

**Description:** Poudre blanche, cristalline, inodore, soluble dans l'eau et l'alcool, ayant un point de fusion entre 193°C et 198°C.

**COMPOSITION :**

**Fiole à usage unique :** Chaque mL contient: glycopyrrolate 0,2 mg, chlorure de sodium 8,5 mg, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH (pH 2-3) et eau pour injection.

**Fiole multidose :** Chaque mL contient: glycopyrrolate 0,2 mg, chlorure de sodium 7,47 mg, alcool benzylique (comme agent de conservation) 0,9%, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH (pH 2-3) et eau pour injection.

**STABILITE ET RECOMMANDATION D'ENTREPOSAGE :**

Conserver entre 15 et 30 °C.

**DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Le Glycopyrrolate injection USP est disponible en fioles à usage unique de 1 mL et 2 mL ,boîtes de 10, et en fioles multidose de 20 mL, boîtes de 1.

**Bouchons sans latex** – Les bouchons ne contiennent aucun caoutchouc naturel sec.

## PHARMACOLOGIE ANIMALE

Diverses études pharmacologiques fondamentales sur l'animal ont montré que le glycopyrrolate s'oppose uniformément à toute impulsion transmise par le parasymphatique. Chez le chien, il inhibe la sécrétion gastrique basale et celle induite par l'histamine; il inhibe aussi la sécrétion accrue résultant d'une hypoglycémie provoquée par l'insuline. Le tonus intestinal est abaissé à des doses qui n'exercent que peu ou pas d'effet sur le péristaltisme.

En plus de son action antisécrétoire sur l'estomac, le glycopyrrolate inhibe les sécrétions salivaires induites par la méthacholine chez le chien anesthésié. La lacrymation provoquée par la méthacholine chez le rat est également supprimée.

L'électroencéphalographie de chats curarisés mais non anesthésiés révèle un faible passage du glycopyrrolate dans le système nerveux central. Cette constatation est confirmée par l'absence d'effet central (SNC) au cours d'épreuves d'anti-trémorine chez les souris.

Des doses intraveineuses chez le chien anesthésié n'exercent essentiellement aucun effet sur la respiration, la pression artérielle carotidienne ou la fréquence cardiaque. De même, ces doses de glycopyrrolate diminuent la bradycardie, l'hypotension et l'hyperactivité intestinale qui découlent d'une stimulation périphérique du vague. A part l'inhibition connue du parasymphatique, on

n'observe aucun effet sur le système nerveux autonome.

### TOXICOLOGIE

**Toxicité aiguë:** La DL<sub>50</sub> fut déterminée par administration intraveineuse, intrapéritonéale et orale chez la souris, et par administration intraveineuse chez le rat et le lapin. Les résultats sont portés au tableau suivant.

#### Toxicité aiguë du glycopyrrolate

Espèces	Sexe	Voie	DL <sub>50</sub> mg/kg
Souris	M	IV	15
Souris	M	IP	112
Souris	M	Orale	550
Rat	F	IV	15
Lapin	M,F	IV	25*

\*Approximatif

Des doses plus élevées, quelle que soit la voie d'administration, ont causé de la mydriase, des tremblements et des convulsions tonico-cloniques chez les souris et les rats. La mort a habituellement suivi les convulsions, probablement par insuffisance respiratoire. Chez les lapins, tous les animaux font de la mydriase, de la tachycardie et de la prostration. Tous les survivants semblent revenus à la normale après 72 heures. On n'a observé aucun changement pathologique marqué attribuable au glycopyrrolate tant chez les survivants que chez les animaux morts.

**Toxicité à quatre semaines:** L'administration intraveineuse de glycopyrrolate à raison de 0,2 ou 0,4 mg/kg/jour, cinq jours par semaine pendant quatre semaines, n'a entraîné aucun signe de toxicité chez des chiens "Beagle". L'évaluation a porté sur l'accroissement pondéral, l'hémogramme, l'examen macroscopique et microscopique des tissus, l'azote sanguin, la phosphatase alcaline sérique, la transaminase glutamino-oxalo-acétique sérique et l'examen qualitatif des urines.

**Possibilité d'irritation:** Des injections intramusculaires répétées de glycopyrrolate dans la patte arrière du lapin, ou l'application topique de solution de glycopyrrolate sur la peau écorchée ou intacte de l'animal n'ont pas provoqué de réaction justifiable de l'interruption de l'emploi de l'injectable. On n'a trouvé aucune preuve histologique d'inflammation à la suite d'injections sous-cutanées de glycopyrrolate chez le lapin.

**Études de reproduction:** Des études de reproduction chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène du glycopyrrolate. On a cependant observé un abaissement du taux de conception et de survie au sevrage chez les rats dans un rapport proportionnel aux doses administrées. Des études sur le chien permettent de croire que cet effet peut être relié à une diminution des sécrétions séminales qui se manifeste aux doses élevées de glycopyrrolate.

### **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ali-Melkkila TM, Kaila T, Kanto J, Iisalo E. Pharmacokinetics of I.M. Glycopyrronium. *Br J Anaesth* 1990; **64**:667-669.
2. Dodd P, Day SJ, Goldhill DR, MacLeod DM, Withington PS, Yate PM. Glycopyrronium requirements for antagonism of the muscarinic side effects of edrophonium. *Br J Anaesth* 1989; **62**:77-81.
3. Grum DF, Osborne LR. Central Anticholinergic Syndrome following Glycopyrrolate. *Anesthesiology* 1991; **74**:191-193.
4. Mirakhur RK. Premedication with atropine or glycopyrrolate in children. Effects on heart rate and rhythm during induction and maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 1982; **37**:1032-1036.
5. Mirakhur RK. Antagonism of neuromuscular block in the elderly. A comparison of atropine and glycopyrronium in a mixture with neostigmine. *Anaesthesia* 1985; **40**:254-258.
6. Mirakhur RK, Dundee JW. Glycopyrrolate: pharmacology and clinical use. *Anaesthesia* 1983; **38**:1195-1204.
7. Mostafa SM, Vucevic M. Comparison of atropine and glycopyrronium in patients with pre-existing cardiac disease. *Anaesthesia* 1984; **39**:1207-1213.
8. Salem MG, Richardson JC, Meadows GA, Lamplugh G, Lai KM. Comparison between glycopyrrolate and atropine in a mixture with neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1985; **57**:184-187.
9. Shamsai J. Central Anticholinergic Syndrome: Does it Exist? [letter;comment]. *Anesthesiology* 1991; **74**:1158.
10. Sheref SE. Pattern of CNS recovery following reversal of neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1985; **57**:188-191.
11. Slovis CM, Daniels GM, Wharton DR. Intravenous Use of Glycopyrrolate

in Acute Respiratory Distress Due to Bronchospastic Pulmonary Disease.  
*Ann Emerg Med* 1987; **16**:898-900.

12. Wingard DW. Glycopyrrolate and the Central Anticholinergic Syndrome.  
[letter; comment]. *Anesthesiology* 1991; **75**:1125-1126.