

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

GLYCOPYRROLATE INJECTION MULTIDOSE

0,2 mg / mL

Norme Maison

(Ingrédient Médicinal: Chaque mL contient: Glycopyrrolate 0,2 mg.)

(CONTIENT L'ALCOOL BENZYLIQUE)

Anticholinergique

Pour administration intramusculaire ou intraveineuse

Solution stérile pour injection

Mont-Pharma Inc.
2379 Rue Guénette
Saint Laurent, Québec
H4R 2E9

Date de préparation:
Le 23 juillet 2018

Numéro de contrôle de la présentation: 216942

GLYCOPYRROLATE INJECTION MULTIDOSE

0,2 mg / mL

Norme Maison

CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE

Anticholinergique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le glycopyrrolate, comme les autres agents anticholinergiques (antimuscariniques), inhibe de façon compétitive l'action de l'acétylcholine sur les structures innervées par les nerfs cholinergiques post-ganglionnaires et sur les muscles lisses qui répondent à l'acétylcholine, mais qui ne possède pas d'innervation cholinergique.

Le glycopyrrolate inhibe les symptômes muscariniques (i.e., bronchorrhée, bronchospasmes, bradycardie et hypermotilité intestinale) induits par les médicaments cholinergiques tels que les anticholinestérases.

En tant que prémédication, Glycopyrrolate Injection diminue les sécrétions pharyngées, trachéales et bronchiques excessives et, lors de l'anesthésie, semble protéger le cœur contre une stimulation vagale excessive.

La partie moléculaire polaire de l'ammonium du glycopyrrolate limite son passage à travers les barrières lipidiques telles que la barrière hémato-encéphalique, contrairement aux alcaloïdes de la belladone (comme l'atropine), qui sont des amines tertiaires non-polaires. Conséquemment, Glycopyrrolate Injection ne cause pas d'effets sur le système nerveux tels que ceux observés avec les alcaloïdes de la belladone.

Le début de l'action suivant l'injection intramusculaire de glycopyrrolate injectable est de 20 à 40 minutes. L'effet maximal se produit approximativement de 30 à 45 minutes après l'administration

et la durée d'action est de 4 à 6 heures. Lors de l'administration intraveineuse, le début de l'action est généralement évident à l'intérieur d'une minute ; la durée de l'action varie, tel qu'avec tous les anticholinergiques. Suivant l'administration intraveineuse de glycopyrrolate, l'effet vagal de blocage persiste de deux à trois heures et les effets antisialagogue persistent jusqu'à sept heures.

INDICATIONS

Désordres gastro-intestinaux: Glycopyrrolate Injection peut être utilisé dans la gestion de désordres gastro-intestinaux pouvant mener à une thérapie anticholinergique lorsque les médicaments oraux ne sont pas tolérés ou un effet anticholinergique rapide est désiré.

Anesthésie: Glycopyrrolate Injection est utile en tant qu'agent antimuscarinique préanesthésique. À cause de son contenu en alcool benzylique, Glycopyrrolate Injection emballé en fioles multidoses ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 3 ans et aux nouveau-nés.

Lors de l'inversion du blocage neuromusculaire induit par des relaxants musculaires nondépolarisants, il protège contre les effets muscariniques périphériques (i.e., bradycardie et sécrétions excessives) des agents cholinergiques tels que la néostigmine et la pyridostigmine.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au glycopyrrolate.

Dû à son contenu en alcool benzylique, Glycopyrrolate Injection emballé en fioles multidoses ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 3 ans et aux nouveau-nés.

De plus, dans le traitement de désordres gastro-intestinaux, Glycopyrrolate Injection est contreindiqué lors de la présence de glaucomes, d'uropathie obstructive (par exemple, obstruction du cou de la vessie due à une hypertrophie prostatique), de maladie obstructive de la voie gastrointestinale (par exemple, une sténose pyloro-duodénale), d'iléus paralytique, d'atonie intestinale ou de maladie chronique pulmonaire chez les personnes âgées ou chez les patients

affaiblis, d'un état cardiovasculaire instable en cas d'hémorragie aiguë, de colite ulcéreuse sévère, de mégacolon toxique compliquant une colite ulcéreuse et d'une myasthénie grave.

MISES EN GARDE

Usage lors de grossesse: L'usage du médicament lors de grossesse, de l'allaitement ou lors des années de fécondité requiert que les bénéfices potentiels du médicament soient comparés contre les risques possibles à la mère et à l'enfant.

En présence d'une température ambiante élevée, une prostration due à la chaleur peut se produire (fièvre, coup de chaleur dû à une sudation diminuée) lors de l'administration d'agents anticholinergiques.

La diarrhée peut être un symptôme précoce d'une obstruction intestinale incomplète, spécialement chez les patients ayant subi une iléostomie ou une colostomie. Dans ce cas, un traitement avec ce médicament serait inapproprié et possiblement nocif.

Glycopyrrolate Injection peut produire une somnolence ou une vision brouillée. Dans ce cas, les patients doivent être avertis de ne pas se livrer à des activités demandant un état mental vigilant telles qu'opérer un véhicule motorisé ou d'autres machineries et ne pas compléter de travaux dangereux tout en prenant ce médicament.

PRÉCAUTIONS

L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE D'ANTICHOLINERGIQUES LORS D'UNE ANESTHÉSIE PAR CYCLOPROPANE PEUT RÉSULTER EN UNE ARYTHMIE VENTRICULAIRE, par conséquent, une attention particulière doit être donnée si Glycopyrrolate Injection doit être utilisée lors d'une anesthésie par cyclopropane. Si le médicament est administré en petites doses augmentant de 0,1 mg ou moins, la probabilité de produire une arythmie ventriculaire est diminuée.

INVESTIGUER TOUTE TACHYCARDIE AVANT D'ADMINISTRER DES ANTICHOLINERGIQUES (SIMILAIRE À L'ATROPINE) PUISQUE CES DERNIERS PEUVENT AUGMENTER LE RYTHME CARDIAQUE.

En cas de surdosage, une réaction similaire au curare peut se produire, i.e. blocage neuromusculaire pouvant mener à une faiblesse musculaire et une paralysie possible. Cependant, aucune réaction de ce type n'a encore été rapportée.

Administrer Glycopyrrolate Injection avec prudence chez les personnes âgées ainsi que chez tous les patients victimes de :

- neuropathie autonome ;
- maladie hépatique ou rénale ;
- colite ulcéreuse – les doses élevées peuvent inhiber la motilité intestinale au point de produire un iléus paralytique et, pour cette raison, précipiter ou aggraver les complications sérieuses d'un mégacôlon toxique ;
- hyperthyroïdie, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, arythmie cardiaque, hypertension et hypertrophie prostatique ;
- hernie hiatale associée avec un reflux œsophagien, puisque les médicaments anticholinergiques peuvent aggraver cette condition ;
- glaucome naissant (un glaucome aigu peut être précipité chez certains individus susceptibles).

Il faut noter que l'utilisation d'anticholinergiques dans le traitement d'ulcères gastriques peut causer un délai dans la durée de la vidange gastrique et peut compliquer de telles thérapies (stase antrale). L'utilisation d'une sonde nasogastrique devrait être considérée lorsque plus de deux doses de suite doivent être administrées.

Ne pas dépendre de l'utilisation de ce médicament en présence de complications des maladies de la voie biliaire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Des réactions indésirables suivant l'administration d'anticholinergiques peuvent inclure : de la xérostomie, une hésitation et une rétention urinaire, une vision brouillée due à une mydriase et une cycloplégie, de la photophobie, une tension oculaire augmentée incluant un glaucome aigu, de la tachycardie, des palpitations, une sudation diminuée et une prostration due à la chaleur, une perte du goût, des maux de tête, de la nervosité, de la somnolence, de la faiblesse, des étourdissements, de l'insomnie, des nausées, des vomissements, de l'impuissance, une suppression de l'allaitement, de la constipation, des ballonnements, des réactions allergiques sévères ou des idiosyncrasies au médicament incluant des réactions anaphylactiques, de l'urticaire ou d'autres manifestations dermiques, un certain degré de confusion mentale et/ou d'excitation, spécialement chez les personnes âgées.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/indexfra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789 ○Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse: 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : Une paralysie généralisée des organes innervés par des nerfs parasymphatiques devrait créer des suspicions d'un empoisonnement par des agents antimuscariniques. Des membranes muqueuses sèches, largement dilatées et des pupilles non-réceptives, de la tachycardie, des rougeurs cutanées et une fièvre sont des signes significatifs. Un blocage neuromusculaire curariforme peut se produire et mener à une paralysie respiratoire.

Traitement : Afin de combattre les effets anticholinergiques périphériques, une anticholinestérase à ammonium quaternaire, telle que la néostigmine méthylsulfate peut être administré par doses de 1 mg par chaque mg de Glycopyrrolate Injection ayant été administré.

Afin de combattre l'hypotension, des amines pressives peuvent être essayées. Afin de combattre la dépression respiratoire, administrer de l'oxygène et un stimulant respiratoire ou une respiration artificielle. Une cathéterisation peut être nécessaire.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE

Glycopyrrolate Injection peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse, sans être dilué.

NE PAS ADMINISTRER LE CONTENU DES FIOLES MULTIDOSES AUX ENFANTS DE MOINS DE 3 ANS ET AUX NOUVEAU-NÉS.

DES MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES NE DEVRAIENT PAS ÊTRE ADMINISTRÉS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE MALADIES TELLES QUE LE SYNDROME DE DOWN OU, S'ILS SONT NÉCESSAIRES, LA DOSE HABITUELLE DEVRAIT ÊTRE DIMINUÉE DE MOITIÉ.

Si la totalité du contenu de la fiole multidose n'est pas immédiatement utilisée, une étude de stabilité a démontré que le produit peut être utilisé jusqu'à 30 jours après le premier prélèvement, si entreposé entre 15°C et 30°C.

Gastro-entérologie: La dose habituellement recommandée de Glycopyrrolate Injection est de 0,1 mg administré à des intervalles de 4 heures, trois ou quatre fois par jour. Lorsqu'un effet plus important est nécessaire, une dose de 0,2 mg peut être administrée.

La fréquence de l'administration dépend des réponses individuelles des patients, mais un intervalle de quatre heures entre chaque injection est recommandé. Certains patients peuvent nécessiter une dose unique tandis que d'autres peuvent nécessiter deux, trois ou quatre doses par jour.

Des données sur l'utilisation du glycopyrrolate injectable dans la gestion de désordres gastrointestinaux chez l'enfant ne sont pas disponibles.

Anesthésie : médication pré-anesthésie : posologie : adultes et enfants (ni âgés de moins de 3 ans ni nouveau-nés) : 0,005 mg / kg de poids corporel par injection intramusculaire, administrée 30 minutes à une heure avant l'heure prévue de l'induction de l'anesthésie, ou au moment auquel le narcotique et/ou le sédatif pré-anesthésique est administré.

LES ENFANTS (de 3 à 12 ans) PEUVENT NÉCESSITER UNE DOSE JUSQU'À 0,01 mg / kg DE POIDS CORPOREL.

Le moment de l'administration de Glycopyrrolate Injection en relation avec le moment de l'induction de l'anesthésie n'est pas aussi critique que lors de l'administration d'alcaloïdes de la belladone, puisque Glycopyrrolate Injection possède une durée d'action prolongée, procurant une protection de deux à trois fois plus longue que celle procurée par l'atropine ou la scopolamine.

Posologie pré-anesthésique 0,005 mg / kg par voie intramusculaire		
Poids	Glycopyrrolate	mL de la concentration de 0,2 mg / mL

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 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 mL
90 kg	0,45 mg	2,25 mL
100 kg	0,5 mg	2,5 mL

Médication intra-opérative: Glycopyrrolate Injection peut être utilisé pendant la chirurgie afin de contrebalancer des réflexes induits par la médication ou par des tractions vagales avec les arythmies associées (i.e. bradycardie). Les essais habituels doivent être complétés afin de déterminer l'étiologie de l'arythmie et des manipulations chirurgicales et anesthésiques nécessaires devront être complétées afin de corriger le déséquilibre parasympathique.

Posologie : Administrer par voie intraveineuse et répéter tel que nécessaire à des intervalles de deux à trois minutes.

Adultes : 0,1 mg. **Enfants (ni âgés de moins de 3 ans ni nouveau-nés) :** 0,005 mg / kg de poids corporel, n'excédant pas 0,1 mg dans une seule dose.

Renversement du blocage neuromusculaire : Posologie : Adultes et enfants (ni âgés de moins de 3 ans ni nouveau-nés) : 0,2 mg de Glycopyrrolate Injection pour chaque 1 mg de néostigmine ou 5 mg de pyridostigmine.

Afin de minimiser l'apparition d'effets indésirables cardiaques, les médicaments peuvent être administrés simultanément par injection intraveineuse et peuvent être mélangés dans la même seringue. Les mélanges contenant plus de 5 mg de néostigmine ou 25 mg de pyridostigmine ainsi que 1 mg de glycopyrrolate ne sont pas recommandés.

DISPONIBILITÉ DES PRÉSENTATIONS

Fioles multidoses : Chaque mL contient 0,2 mg de glycopyrrolate, 7,47 mg de chlorure de sodium, 0.9% d'alcool benzylique (comme agent de conservation), de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH (pH 2 à 3) et de l'eau pour injection.

Glycopyrrolate Injection 0,2 mg / mL est disponible dans des fioles multidoses de 20 mL, dans des boîtes de 1.

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

Entreposer entre 15°C et 30°C.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

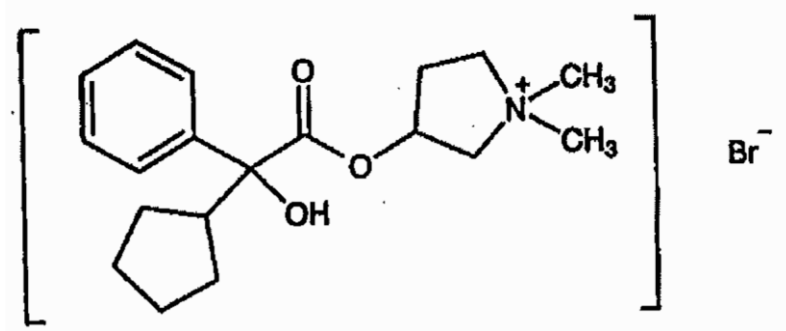
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre: Glycopyrrolate

Nom chimique: Bromure de 3-hydroxy-1,1-diméthylpyrrolidinium
 α -cyclopentylmandelate

Bromure de 3-[(cyclopentyl-hydroxyphénylacétyl)oxy]1,1-diméthyl

Structure moléculaire:



Formule moléculaire: C₁₉H₂₈BrNO₃

Poids moléculaire: 398,35 g/mol

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

PHARMACOLOGIE ANIMALE

De diverses études pharmacologiques de base chez les animaux ont démontré que le glycopyrrolate antagonise systématiquement les effets médiés par le système parasympathique. Chez le chien, il inhibe les sécrétions gastriques basales et stimulées par l'histamine et était efficace pour bloquer les sécrétions augmentées par l'hypoglycémie induite par l'insuline. Le tonus intestinal était réduit à des doses qui ne produisent peu ou pas d'effet sur les mouvements péristaltiques.

En plus, par son action gastrique anti-sécrétoire, le glycopyrrolate inhibe la sécrétion salivaire induite par la méthacholine chez le chien anesthésié. Le larmolement induit par la méthacholine chez le rat était également bloqué.

La faible pénétration du glycopyrrolate dans le SNC a été démontrée dans des études par EEG chez des chats curarisés non-anesthésiés. Une confirmation additionnelle de l'absence d'effet sur le SNC a été démontrée chez la souris dans des études anti-trémoriques.

Chez le chien anesthésié, les doses intraveineuses n'avaient essentiellement aucun effet sur la respiration, la pression sanguine artérielle de la carotide ou le rythme cardiaque. De plus, ces doses de glycopyrrolate réduisent la bradycardie, l'hypotension et l'hyperactivité intestinale résultant de stimulation vagale périphérique. Autre que l'inhibition parasympathique attendue, aucun effet sur le système nerveux autonome n'a été observé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : Les valeurs de DL₅₀ étaient déterminées par l'administration intraveineuse, intra-péritonéale et orale chez la souris, et par administration intraveineuse chez le rat et le lapin.

Le tableau suivant démontre les résultats de celles-ci :

Toxicité aiguë de glycopyrrolate			
Espèce	Genre	Voie	DL₅₀ mg / kg
Souris	M	IV	15
Souris	M	IP	112
Souris	M	Orale	550
Rat	F	IV	15
Lapin	M, F	IV	25*

* Approximative.

Des doses plus élevées administrées par toutes les voies chez la souris et le rat ont causé de la mydriase, des tremblements et des convulsions toniques et cloniques. Les convulsions étaient généralement suivies d'un décès et résultaient apparemment d'une insuffisance respiratoire. Chez le lapin, tous les animaux ont démontré de la mydriase, de la tachycardie et de la prostration. Tous

les survivants apparaissaient normaux après 72 heures. Aucun changement macroscopique pathologique remarquable attribuable au glycopyrrolate n'a été observé chez les survivants ou les animaux décédés.

Toxicité après quatre semaines : L'administration intraveineuse de glycopyrrolate à 0,2 ou 0,4 mg / kg / jour 5 jours par semaine pendant quatre semaines n'a causé aucun signe de toxicité chez les chiens beagle.

Les évaluations incluaient le gain de poids corporels, des hémogrammes, des examens macroscopiques et microscopiques des tissus, l'azote sanguin, la phosphatase alcaline sérique, la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique et une analyse d'urine qualitative.

Potentiel d'irritation : L'injection intramusculaire répétée de glycopyrrolate dans la patte arrière du lapin, ou l'application topique de solutions de glycopyrrolate sur une abrasion cutanée ou la peau intacte du lapin n'a pas induit une réaction suffisante afin d'exclure l'utilisation de la solution injectable. Aucune évidence histologique d'inflammation n'a été observée suivant l'injection sous-cutanée de glycopyrrolate chez le lapin.

Études de reproduction : Des études de reproduction chez le rat ou le lapin n'ont pas révélé d'effet tératogène du glycopyrrolate. Cependant, des taux diminués de conception et de survie lors du sevrage ont été observés chez le rat, relativement à la dose. Des études chez le chien suggèrent que ceci est peut-être dû à des sécrétions séminales diminuées, évidentes à des doses élevées de glycopyrrolate.

RÉFÉRENCES

1. Ali-Melkkila TM, Kaila T, Kanto J, Iisalo E. Pharmacokinetics of IM 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 preexisting 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.
13. Glycopyrrolate Injection USP, Sandoz Canada Inc., Numéro de contrôle 066878, Date de révision 23 février 2007.
14. Glycopyrrolate Injection Multidose 0,2 mg / mL, Laboratoires Oméga Limitée, Numéro de contrôle 194739, Date de révision: 27 septembre, 2016 .

Date de révision: Le 23 juillet 2018