

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybrila 160 microgram/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 200 microgram glycopyrroniumbromide, overeenkomend met 160 microgram glycopyrronium.

Hulpstoffen met bekend effect

Sorbitol (E420)

Natriummethylparahydroxybenzoaat (E219)

Natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Rybrila is een heldere, kleurloze vloeistof met aardbeiensmaak. De drank heeft een pH tussen 3,5 en 4,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rybrila is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronisch pathologisch speekselvloed) bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rybrila moet worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van pediatrische patiënten met neurologische aandoeningen.

Dosering

Rybrila wordt aanbevolen voor kortdurend, intermitterend gebruik (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De dosering moet worden afgemeten en toegediend met de meegeleverde orale doseerspuit.

Het doseerschema voor Rybrila is gebaseerd op het gewicht van het kind met een begindosering van 16 microgram/kg per dosis (overeenkomend met 20 microgram/kg per dosis glycopyrroniumbromide) die driemaal daags oraal moet worden toegediend en met titratie in stappen van 16 microgram/kg om de 5-7 dagen op basis van de therapeutische respons en bijwerkingen (zie rubriek 4.4 *Anticholinerge effecten*). De dosistitratie moet worden voortgezet totdat de werkzaamheid in evenwicht is met de bijwerkingen, en zo nodig naar boven of beneden worden bijgesteld, tot een maximale individuele dosis van 80 microgram/kg lichaamsgewicht glycopyrronium of driemaal daags 15 ml, afhankelijk van welke dosis lager is. Dosistitraties moeten plaatsvinden in overleg met de zorgverlener om zowel de werkzaamheid als de bijwerkingen te beoordelen totdat een aanvaardbare onderhoudsdosis is bereikt. Zie tabel 1 voor meer details.

Tijdens de titratieperiode van vier weken kan de dosering worden verhoogd volgens het aanbevolen dosistitratieschema, terwijl ervoor gezorgd moet worden dat de anticholinerge bijwerkingen verdraagbaar zijn. Voor elke dosisverhoging moet de verdraagbaarheid van het huidige dosisniveau

met de zorgverlener van de patiënt worden besproken. In het geval een bekende anticholinerge bijwerking optreedt bij verhoging van de dosis, moet de dosis worden verlaagd tot de vorige lagere dosis en moet de gebeurtenis worden gemonitord. Als de bijwerking niet verdwijnt, moet de behandeling worden gestaakt.

Jongere kinderen kunnen gevoeliger zijn voor bijwerkingen en hiermee moet rekening worden gehouden bij dosisaanpassingen.

Tabel 1: Doseringstabel voor kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder

Gewicht	Dosis niveau 1	Dosis niveau 2	Dosis niveau 3	Dosis niveau 4	Dosis niveau 5
kg	(~16 µg/kg)*	(~32 µg/kg)*	(~48 µg/kg)*	(~64 µg/kg)*	(~80 µg/kg)*
13-17	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml
18-22	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
23-27	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml
28-32	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml
33-37	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	15 ml
38-42	4 ml	8 ml	12 ml	15 ml	15 ml
43-47	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	15 ml	15 ml
≥48	5 ml	10 ml	15 ml	15 ml	15 ml

*Verwijst naar µg/kg glycopyrronium

Pediatrische patiënten – kinderen jonger dan 3 jaar

Rybrila wordt niet aanbevolen als behandeling voor kinderen jonger dan 3 jaar.

Volwassen patiënten

Er is beperkt bewijs uit klinisch onderzoek over het gebruik van glycopyrronium bij volwassen patiënten met pathologische speekselvloed.

Oudere patiënten

Rybrila is uitsluitend geïndiceerd voor pediatrische patiënten. Ouderen hebben een langere eliminatiehalfwaardetijd en een lagere klaring van geneesmiddelen; er zijn ook weinig gegevens die de werkzaamheid bij gebruik gedurende korte tijd ondersteunen. Daarom mag Rybrila niet worden gebruikt bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Leverinsufficiëntie

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Glycopyrronium wordt hoofdzakelijk door renale excretie uitgescheiden en er wordt niet aangenomen dat leverinsufficiëntie zal leiden tot een toename van de systemische blootstelling aan glycopyrronium.

Nierinsufficiëntie

De uitscheiding van glycopyrronium is ernstig verstoord bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie, daarom moeten doses met 30% worden verlaagd (zie tabel 2). Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Tabel 2: Doseringstabel voor kinderen en jongeren met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Gewicht	Dosis niveau 1	Dosis niveau 2	Dosis niveau 3	Dosis niveau 4	Dosis niveau 5
kg	(~11,2 µg/kg)*	(~22,4 µg/kg)*	(~33,6 µg/kg)*	(~44,8 µg/kg)*	(~56 µg/kg)*
13-17	1,1 ml	2,1 ml	3,2 ml	4,2 ml	5,3 ml ¹
18-22	1,4 ml	2,8 ml	4,2 ml	5,6 ml	7,0 ml ¹
23-27	1,8 ml	3,5 ml	5,3 ml	7,0 ml	8,8 ml ¹
28-32	2,1 ml	4,2 ml	6,3 ml	8,4 ml	10,5 ml ¹
33-37	2,5 ml	4,9 ml	7,4 ml	9,8 ml	10,5 ml ¹

38-42	2,8 ml	5,6 ml	8,4 ml	10,5 ml ¹	10,5 ml
43-47	3,2 ml	6,3 ml	9,5 ml	10,5 ml ¹	10,5 ml
≥48	3,5 ml	7,0 ml	10,5 ml	10,5 ml	10,5 ml

*verwijst naar µg/kg Glycopyrronium

¹Maximale individuele dosis in deze gewichtscategorie

Toediening met voedsel

Zeer vetrijk voedsel moet worden vermeden. De orale biologische beschikbaarheid van glycopyrronium is verminderd bij de inname van vetrijk voedsel als het middel kort na een maaltijd wordt toegediend. Het geneesmiddel moet ten minste één uur vóór of twee uur na maaltijden worden toegediend. Als op grond van de specifieke behoeften van de patiënt gelijktijdige toediening met voedsel noodzakelijk is, moet het geneesmiddel consistent worden toegediend tijdens de inname van voedsel (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Andere glycopyrronium-producten met verschillende sterktes zijn verkrijgbaar. Wisselen tussen deze producten zonder de juiste dosisaanpassingen kan leiden tot overdosering, wat weer kan leiden tot anticholinerge toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Voor oraal gebruik en gebruik met nasogastrische en/of PEG-sonde.

De juiste dosering van Rybrila moet worden afgemeten en toegediend met de orale doseerspuit die in de verpakking zit.

Indien er nasogastrische sondes/voedingssondes worden gebruikt, moeten deze direct na toediening worden gespoeld met 20 ml water. Zie rubriek 6.6 voor de gebruiksinstructies.

Gebruiksaanwijzingen

Steek de spuitadapter in de hals van de flacon. Steek het einde van de orale doseerspuit in de spuitadapter en controleer of de spuit goed vastzit. Houd de flacon ondersteboven. Trek de zuiger voorzichtig omlaag tot het juiste niveau (zie tabel 1 voor de juiste dosis). Draai de flacon weer rechtop. Verwijder de doseerspuit. Breng de doseerspuit in de mond van het kind en druk langzaam op de zuiger om het geneesmiddel voorzichtig af te geven. Als Rybrila wordt toegediend via een voedingssonde, spoel de sonde dan met 20 ml water nadat u het geneesmiddel hebt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Evenals andere antimuscarinica:

- Geslotenkamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis (van hoge doses quaternaire ammoniumverbindingen is gebleken dat ze de eindplaat nicotinereceptoren antagoneert);
- Pylorusstenose;
- Paralytische ileus;
- Urineretentie;
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², inclusief personen met nierziekte in het eindstadium waarvoor dialyse nodig is (zie rubriek 5.2));
- Darmobstructie;
- Orale dosis kaliumchloride in vaste vorm (zie rubriek 4.5);
- Medicijnen met anticholinerge werking (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anticholinerge effecten

Anticholinerge effecten, zoals urineretentie, constipatie en oververhitting door remming van de transpiratie zijn dosisafhankelijk. Controle door artsen en zorgverleners is noodzakelijk betreffende naleving van de onderstaande instructies voor de behandeling:

Behandeling van belangrijke anticholinerge bijwerkingen

De verzorger moet de behandeling staken en advies vragen aan de voorschrijvende arts in geval van:

- constipatie;
- urineretentie;
- longontsteking;
- allergische reactie
- pyrexie
- zeer warm weer
- gedragsveranderingen.

Na evaluatie van het voorval zal de voorschrijvende arts bepalen of de behandeling moet worden gestaakt of voortgezet met een lagere dosis.

Voorzichtigheid is geboden als Rybrila wordt gebruikt bij patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte, ulceratieve colitis, reeds bestaande constipatie, een acuut myocardinfarct, hypertensie, aandoeningen die worden gekenmerkt door tachycardie (met inbegrip van hyperthyreoïdie, hartinsufficiëntie, hartchirurgie) vanwege de mogelijkheid van verhoogde hartslag als gevolg van de toediening van Rybrila, coronair vaatlijden, en ritmestoornissen.

Vanwege de mogelijke verandering van het normale hartritme is voorzichtigheid geboden als Rybrila wordt gebruikt bij patiënten die inhalatieanesthesie krijgen.

Diarree kan een vroeg symptoom zijn van een onvolledige darmobstructie, met name bij patiënten met een ileostomie of colostomie. In dit geval zou behandeling met dit geneesmiddel ongeschikt en mogelijk schadelijk zijn.

Omdat Rybrila de transpiratie remt, moeten patiënten met een verhoogde temperatuur nauwgezet worden gecontroleerd. Een hoge omgevingstemperatuur kan bij gebruik van dit geneesmiddel tot hitteprostratie (koorts en hitteberoerte door minder zweten) leiden.

Wegens de langere uitscheiding door de nieren moeten herhaalde of grote doses Rybrila worden vermeden bij patiënten met uremie.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Dit komt door de aanwezigheid van sorbitol (E420) in dit geneesmiddel.

Rybrila bevat natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217) en natrium-methylparahydroxybenzoaat (E219). Deze kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximumdosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Pediatrische patiënten – kinderen jonger dan 3 jaar

Rybrila wordt niet aanbevolen als behandeling voor kinderen jonger dan 3 jaar.

Gebrek aan gegevens over de veiligheid op lange termijn

Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar over behandelingen van meer dan 24 weken. Gezien de beperkte beschikbaarheid van gegevens over de veiligheid van het product op lange termijn, moet de totale behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. Als een continue behandeling nodig is (bijv. in

een palliatieve setting) of als de behandeling met tussenpozen wordt herhaald (bijv. in de niet-palliatieve setting als behandeling van een chronische ziekte) moeten de baten en risico's zorgvuldig en per geval worden afgewogen en moet de behandeling nauwlettend worden gemonitord.

Lichte tot matige sialorroe

Vanwege de geringe waarschijnlijkheid van baten en het bekende bijwerkingenprofiel mag Rybrila niet worden gegeven aan kinderen met lichte tot matige sialorroe.

Tandheelkundig

Aangezien verminderde speekselvorming het risico op cariës en parodontale ziekten kan verhogen, is het belangrijk dat patiënten adequate dagelijkse gebitsverzorging en regelmatig tandheelkundige controles krijgen.

Ongewenste voorvallen in het CZS

In klinisch onderzoek zijn toegenomen effecten in het centrale zenuwstelsel gemeld, waaronder: prikkelbaarheid; slaperigheid; rusteloosheid; overactiviteit; korte aandachtsspanne; frustratie; stemmingswisselingen; woede-uitbarstingen of explosief gedrag; bovenmatige gevoeligheid; ernst of droefheid; frequente huilbuien; angst. Veranderingen in het gedrag moeten worden gemonitord. Als gevolg van de quaternaire structuur passeert glycopyrronium in beperkte mate de bloed-hersenbarrière, maar in welke mate is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een verzwakte bloed-hersenbarrière, door bijv. een intraventriculaire shunt, een hersentumor of encefalitis.

Groei en ontwikkeling

De effecten van glycopyrronium op het voortplantingsstelsel zijn niet onderzocht. Hoewel in klinisch onderzoek geen melding is gedaan van effecten van glycopyrronium op de neuronale ontwikkeling of groei op de korte of lange termijn, is er geen specifiek onderzoek naar deze onderwerpen uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

Gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

- Orale dosis kaliumchloride in vaste vorm: glycopyrronium kan het risico op laesies in het bovenste deel van het maagdarmkanaal versterken in combinatie met orale formuleringen van kaliumchloride in vaste vorm. De reden hiervoor is dat de gastro-intestinale passage langzamer verloopt, waardoor plaatselijk een hoge concentratie van kaliumionen ontstaat. Er is een verband met bloedingen in het bovenste deel van het maagdarmkanaal en ulceratie van de dunne darm, stenose, perforatie en obstructie waargenomen.
- Anticholinergica: gelijktijdig gebruik van anticholinergica kan het risico op anticholinerge bijwerkingen verhogen. Anticholinergica kunnen de gastro-intestinale absorptie van andere, oraal toegediende anticholinergica vertragen en ook het risico op anticholinerge bijwerkingen vergroten.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden, inclusief dosisaanpassingen

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen:

Antispasmodica: glycopyrronium kan de farmacologische effecten van gastro-intestinale prokinetisch werkzame stoffen, zoals domperidon en metoclopramide, neutraliseren.

Sederende antihistaminica: kunnen additieve anticholinerge effecten hebben. Verlaging van de dosering anticholinergica of antihistaminica kan noodzakelijk zijn;

Neuroleptica/antipsychotica: de effecten van werkzame stoffen zoals fenothiazinen, clozapine en haloperidol kunnen worden versterkt. Verlaging van de dosering anticholinergica of neuroleptica/antipsychotica kan noodzakelijk zijn;

Skeletspierontspanners: Gebruik van anticholinergica na toediening van botulinetoxine kan systemische anticholinerge effecten versterken;

Tricyclische antidepressiva en MAO-remmers: kunnen additieve anticholinerge effecten hebben. Verlaging van de dosering anticholinergica en/of tricyclische antidepressiva en MAO-remmers kan noodzakelijk zijn;

Opiaten: werkzame stoffen als pethidine en codeïne kunnen leiden tot additieve ongewenste effecten in het centrale zenuwstelsel en maagdarmsstelsel, en het risico op ernstige constipatie of paralytische ileus en depressie van het CZS verhogen. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moeten patiënten worden gecontroleerd op potentieel bovenmatige of langdurige depressie van het CZS en constipatie;

Corticosteroiden: Er kan zich steroïdgeïnduceerd glaucoom ontwikkelen met topische, geïnhaleerde, orale of intraveneus toegediende steroïden. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verhoogde oogdruk via een open- of geslotenkamerhoekmechanisme;

Topiramaat: glycopyrronium kan in combinatie met het gebruik van topiramaat de effecten van oligohidrose en hyperthermie versterken, vooral bij pediatrische patiënten;

Overige

Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (bijv. antihistaminica, antidepressiva) kunnen cumulatieve parasymphicolytische effecten veroorzaken, waaronder droge mond, urineretentie, constipatie en verwardheid, en een verhoogd risico op anticholinergisch syndroom.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) beschikbaar over het gebruik van glycopyrronium bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot toxiciteit voor de voortplanting. Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van Rybrila tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Beschikbare toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van glycopyrronium en metabolieten daarvan in melk aangetoond. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing worden genomen of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Rybrila moet worden gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Rybrila op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Diergegevens wijzen niet op een effect van glycopyrronium op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij klinisch relevante blootstellingen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rybrila kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden omdat het slaperigheid of wazig zien kan veroorzaken. In dat geval moet de patiënt worden gewaarschuwd om zich tijdens de inname van dit geneesmiddel niet bezig te houden met activiteiten die mentale alertheid vereisen, zoals het besturen van een motorvoertuig of andere machines, of het verrichten van gevaarlijk werk.

4.8 Bijwerkingen

Rybrila kan de volgende effecten veroorzaken, die uitbreidingen zijn van de fundamentele farmacologische werking: droge mond, verminderde gastro-intestinale motiliteit, moeite met mictie, verhoogde lichaamstemperatuur en remming van de transpiratie.

Bijwerkingen van antimuscarinica zijn onder meer moeite met slikken, moeite met praten, dorst, constipatie, voorbijgaande bradycardie (gevolgd door tachycardie, hartkloppingen en hartritme stoornissen), verminderde bronchiale afscheiding, aandrang tot urineren en retentie, verwijding van de pupillen met verlies van accommodatie, fotofobie, opvliegers, en droogheid van de huid.

Andere bijwerkingen die minder vaak voorkomen zijn verwarring (vooral bij ouderen), misselijkheid, braken, slaperigheid, duizeligheid en geslotenkamerhoekglaucoom.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen van glycopyrroniumtherapie houdt verband met de anticholinerge eigenschappen¹, d.w.z. droge mond (13%), constipatie (16%), diarree (9,4%), verstopte neus (8,4%), braken (11,4%), urineretentie (5,4%) enz.

Bijwerkingen op de longen, waaronder infecties van de bovenste luchtwegen en longontsteking, zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen gegevens over langdurig gebruik van het product (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in verband met glycopyrronium die zijn verkregen uit gepubliceerde onderzoeken¹ staan hieronder in tabelvorm verwerkt, volgens de volgende conventie: Zeer vaak (> 1/10); Vaak (> 1/100, < 1/10); Soms (> 1/1.000, < 1/100); Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			allergische reactie	
Zenuwstelsel-aandoeningen			toevallen (erger wordend), duizeligheid, slapeloosheid	hoofdpijn, slaperigheid, sufheid
Maagdarmstelsel-aandoeningen	droge mond, constipatie, diarree, braken		pseudo-obstructie, maagdarmstelsel-motiliteits-aandoening, slokdarmcandidiasis, slechte adem	misselijkheid
Infecties en parasitaire aandoeningen		longontsteking		bovenste-luchtweginfectie, otitis media, streptokokken faryngitis, infectie van de urinewegen
Psychische stoornissen	gedragsverandering ²			
Oogaandoeningen			nystagmus	mydriase, wazig zien, geslotenkamerhoek glaucoom, fotofobie, droge ogen

Hartaandoeningen	overmatig blozen			angio-oedeem, voorbijgaande bradycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	neusverstopping, verminderde bronchiale secretie			bloedneus, sinusitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			netelroos	Huiduitslag, droge huid, remming van transpiratie
Nier- en urinewegaandoeningen		urineretentie	urineringsaandrag	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie	dehydratie, dorst	

¹ Frequentie categorieën worden toegekend op basis van de gepoolde gegevens van de volgende gepubliceerde studies: dubbelblinde placebogecontroleerde studies Mier et al. en Zeller et al. 2012a, één retrospectieve review Bachrach et al., en drie open-label studies Zeller et al 2012b, Stern en Blasco et al. met in totaal 297 patiënten die aan glycopyrronium werden blootgesteld.

² Gedragsveranderingen omvatten agitatie, slaperigheid, rusteloosheid, overactiviteit, korte aandachtsspanne, frustratie, prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, woede-uitbarstingen, explosief gedrag, bovenmatige gevoeligheid, ernst, droefheid, frequente huilbuien, angst.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Aangezien glycopyrronium een quaternair ammoniummiddel is, zijn de symptomen van overdosering eerder perifeer dan centraal van aard. In theorie kan bij overdosering een curare-achtige werking optreden, d.w.z. een neuromusculaire blokkade die leidt tot spierzwakte en mogelijk verlamming. Bovendien is er een verhoogde kans op het optreden van anticholinerge bijwerkingen.

De behandeling van overdosering is symptomatisch en ondersteunend.

- Om verdere absorptie van het geneesmiddel tegen te gaan, kunnen maagspoeling, cathartica en/of klysma's worden gebruikt.
- Gebruik om perifere anticholinerge effecten (residuele mydriase, droge mond, enz.) tegen te gaan een quaternair ammonium anticholinesterase, zoals neostigmine. Bij kinderen moeten verhoudingsgewijs kleinere doses worden gebruikt.
- Ter bestrijding van hypotensie, gebruik pressoraminen (noradrenaline, metaraminol) i.v. en ondersteunende zorg.

Voor de bestrijding van ademhalingsdepressie: toediening van zuurstof; gebruik een ademhalingsstimulans zoals doxapramhydrochloride i.v. en kunstmatige beademing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Synthetische anticholinergica, quaternaire ammoniumverbindingen.
ATC-code: A03AB02

Werkingsmechanisme

Glycopyrronium is een quaternaire antimuscarinerge ammoniumverbinding met perifere effecten die lijken op die van atropine.

Antimuscarinica zijn competitieve remmers van de werking van acetylcholine op de muscarinereceptoren van de autonome effectorplaatsen geïnnerd door parasymphatische (cholinerge postganglionaire) zenuwen. Ze remmen ook de werking van acetylcholine waar glad spierweefsel geen cholinerge innervatie heeft.

De speekselproductie wordt hoofdzakelijk gemedieerd door parasymphatische innervatie van de speekselklieren. Glycopyrronium remt de cholinerge muscarinereceptoren in de speekselklieren en andere perifere weefsels competitief, en vermindert zo indirect de speekselproductie. Glycopyrronium heeft weinig effect op cholinerge prikkels op nicotine-acetylcholinereceptoren, op structuren geïnnerd door postganglionaire cholinerge neuronen en op glad spierweefsel dat reageert op acetylcholine maar geen cholinerge innervatie heeft.

Perifere antimuscarinerge effecten die optreden naarmate de dosis toeneemt zijn: verlaagde productie van secreties uit de speeksel-, zweet- en bronchiale klieren; verwijding van de pupillen (mydriase) en verlamming van accommodatie (cycloplegie); verhoogde hartslag; remming van mictie en afname van de maagdarntonus; remming van de maagzuursecretie.

Placebogecontroleerde gegevens voor de werkzaamheid zijn van patiënten die 8 weken zijn behandeld. Er zijn geen gegevens waarbij een behandeling van meer dan 8 weken wordt vergeleken met een placebo of controlemiddel.

Zeller *et al* 2012a hebben de werkzaamheid van glycopyrroniumbromidedrank (160 microgram/ml) geëvalueerd voor de behandeling van problematische speekselvloed in verband met cerebrale parese en andere neurologische aandoeningen. Achtendertig patiënten van 3-23 jaar die ten minste 12,2 kg (27 lb) wogen met ernstige speekselvloed (vochtige kleding 5-7 dagen/week) werden gerandomiseerd naar acht weken behandeling met glycopyrronium (n = 20), 20-100 µg/kg (niet meer dan 3 mg in totaal) drie keer per dag, of overeenkomende placebo (n = 18). In de eerste vier weken was er een individuele titratie in vaste stappen afhankelijk van de respons, gevolgd door 4 weken onderhoudsbehandeling. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het responspercentage, gedefinieerd als het percentage met een verbetering van ≥ 3 punten op de mTDS (modified Teacher's Drooling Scale). De primaire analysepopulatie werd gewijzigd naar uitsluitend patiënten van 3-16 jaar oud. Dat leverde 19 patiënten op in de groep die glycopyrroniumdrank kreeg en 17 in de placebogroep. Het responspercentage was gedefinieerd als een verbetering van ten minste 3 punten op de mTDS (modified Teacher's Drooling Scale).

Responderpercentage in week 8	Verbetering van ten minste 3 punten op de mTDS	Gemiddelde verbetering op de mTDS
Glycopyrronium	14 van de 19 patiënten (73,7 %)	3,94 punten (SD: 1,95; 95% BI: 2,97 – 4,91)
Placebo	3 van de 17 patiënten (17,6 %)	0,71 punten (SD: 2,14; 95% BI: -0,43 – 1,84)
p-waarde	p = 0,0011	p <0,0001

Bovendien vonden 84% van de artsen en 100% van de ouders/verzorgers glycopyrronium nuttig, in vergelijking met respectievelijk 41 % en 56 % voor placebo (p ≤ 0,014). De meest gemelde bijwerkingen die ontstonden tijdens de behandeling (glycopyrronium vs. placebo) waren droge mond, constipatie, braken en neusverstopping.

De veiligheid en werkzaamheid van glycopyrronium zijn onderzocht in een openlabel onderzoek zonder controlegroep gedurende een periode van 24 weken bij kinderen van 3 tot 18 jaar. Bij het bezoek van week 24/afsluitend bezoek was er bij 52,3 % (95 % betrouwbaarheidsinterval 43,7 – 60,9) van de patiënten (n = 130) sprake van een afname van ten minste drie punten op de mTDS ten opzichte van baseline; deze patiënten werden geclassificeerd als responders op een behandeling glycopyrroniumdrank. Het bijwerkingenprofiel kwam overeen met dat gezien bij anticholinergica (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Glycopyrronium wordt slecht geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Oraal toegediende glycopyrronium heeft een lage orale biologische beschikbaarheid; gemiddeld wordt ongeveer 3 % in plasma aangetroffen.

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van glycopyrronium, waarbij één orale dosis van 50 µg/kg en één i.v. dosis van 5 µg/kg werden vergeleken, was laag: ongeveer 3 % (spreiding 1,3 – 13,3%) bij kinderen van 7 – 14 jaar die intra-oculaire chirurgie ondergingen (n = 6). Dat werd toegeschreven aan de lage oplosbaarheid in vetten van het geneesmiddel. Gegevens van schaarse farmacokinetische monsterneming bij kinderen duiden op een dosisevenredige farmacokinetiek.

Orale glycopyrronium veroorzaakt lage plasmaconcentraties (C_{max} 0,318 ± 0,190 ng/ml) die tot 12 uur duren.

Uit de gegevens over het voedingseffect blijkt dat de gemiddelde C_{max} onder de omstandigheden van een vetrijke maaltijd ongeveer 74% lager is dan de C_{max} onder nuchtere omstandigheden (zie rubriek 4.4).

De biologische beschikbaarheid van oraal glycopyrronium bij kinderen lag tussen die van volwassenen in gevoede en nuchtere toestand. Gelijktijdige toediening met voedsel leidt tot een duidelijke afname in de systemische blootstelling aan glycopyrronium.

Distributie

Bij volwassenen werd glycopyrronium snel verspreid, na één i.v. dosis van 6 µg/kg; de distributiehelfwaardetijd bedroeg 2,2 ± 1,3 minuten. Na toediening van ³H-gelabeld glycopyrronium verdween meer dan 90% van het radiolabel uit het plasma in 5 minuten, en bijna 100% binnen 30 minuten, wat een afspiegeling is van de snelle distributie. Analyses van de populatiefarmacokinetische gegevens van gezonde volwassenen en kinderen met aan cerebrale parese gerelateerde chronische matige tot ernstige speekselvloed die glycopyrronium kregen (wijze van toediening en doseringen niet opgegeven), wezen niet op een lineaire farmacokinetiek van het geneesmiddel.

Het distributievolume, 0,64 ± 0,29 l/kg bij volwassenen, komt overeen met dat van de totale hoeveelheid lichaamsvocht. Het distributievolume is iets hoger in de pediatrische populatie(s), variërend van 1,31 tot 1,83 l/kg.

De farmacokinetiek van glycopyrronium bleek in wezen onafhankelijk van de leeftijd te zijn bij kinderen in de leeftijdsgroep van 0,19 – 14 jaar die één i.v. dosis van 5 µg/kg kregen. Bij de meeste pediatrische patiënten worden tri-exponentiële curves gemeld voor plasmaglycopyrronium afgezet tegen de tijd; bij volwassenen is de curve meestal bi-exponentieel. Er zijn matige veranderingen in het distributievolume (V_{ss}) en de klaring (Cl) waargenomen bij kinderen tussen 1 en 3 jaar oud, wat leidde tot een statistisch significant kortere eliminatiehelfwaardetijd ($t_{1/2,z}$) dan die waargenomen bij jongere (< 1 jaar oud; p = 0,037) of oudere (> 3 jaar oud; p = 0,042) groepen kinderen.

In een onderzoek met gezonde volwassenen leidde één dosis van 2000 µg glycopyrronium tot een AUC van 2,39 µg.uur/l (nuchter). Er werd een AUC_{0-6h} van 8,64 µg.uur/l waargenomen na 6 µg/kg i.v. glycopyrronium.

Op basis van theoretische fysisch-chemische overwegingen zou de quaternaire ammoniumverbinding glycopyrronium naar verwachting een lage centrale biologische beschikbaarheid hebben; er werd geen glycopyrronium gedetecteerd in het hersenvocht van geanestheerde chirurgische patiënten of patiënten die een keizersnede ondergingen na een i.v. dosis van 6 – 8 µg/kg. Bij pediatrie patiënten heeft 5 µg/kg i.v. glycopyrronium een lage centrale biologische beschikbaarheid, behalve in gevallen waarin de bloed-hersenbarrière is aangetast (bijv. infectie bij een shunt).

Biotransformatie

Bij volwassen patiënten die voor galstenen werden geopereerd en een eenmalige IV-dosis getrititeerde glycopyrronium kregen toegediend, werd ongeveer 85 % van de totale radioactiviteit in de urine uitgescheiden en was < 5 % aanwezig in de T-tube drainage van de gal. Zowel in de urine als in de gal kwam > 80 % van de radioactiviteit overeen met onveranderd geneesmiddel. Deze gegevens suggereren dat een klein deel van i.v. glycopyrronium wordt uitgescheiden als een of meer metabolieten.

Eliminatie

Bij een onderzoek met intraveneuze ³H-glycopyrronium bij mensen bleek meer dan 90 % binnen 5 minuten uit het serum te zijn verdwenen en bijna 100 % binnen 30 minuten. De radioactiviteit in de urine was het hoogst in de eerste 3 uur en 85 % werd binnen 48 uur in de urine uitgescheiden. Papierchromatografie toonde aan dat 80 % van de radioactiviteit in de gal en de urine overeenkomt met onveranderd glycopyrronium. Na orale toediening aan muizen werd 7,6 % uitgescheiden in de urine en ongeveer 79 % in de feces.

De primaire eliminatieroute van glycopyrronium is via de nieren, hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel. Ongeveer 65 % van een i.v. dosis wordt binnen de eerste 24 uur via de nieren uitgescheiden. Een klein deel (~5 %) wordt uitgescheiden met de gal.

De eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium lijkt afhankelijk te zijn van de wijze van toediening en bedraagt $0,83 \pm 0,27$ uur na i.v. toediening, 75 minuten na i.m. toediening en rond de 2,5 - 4 uur na orale toediening (drank), hoewel ook dit uiterst variabel was. Dat de laatste twee halfwaardetijden, en vooral die voor orale toediening, langer zijn dan voor i.v. toediening houdt waarschijnlijk verband met de complexe absorptie en distributie van glycopyrronium via beide routes. Het is mogelijk dat een trage absorptie na orale toediening ertoe leidt dat de eliminatie sneller verloopt dan de absorptie (bekend als flipflop-kinetiek, gekenmerkt door $K_a < K_e$).

De totale klaring van het geneesmiddel uit het lichaam na een i.v. dosis is relatief hoog: tussen $0,54 \pm 0,14$ l/uur/kg en $1,14 \pm 0,31$ l/uur/kg. Aangezien dit sneller is dan de glomerulaire filtratiesnelheid en het erop lijkt dat meer dan 50 % van de dosis onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, is het waarschijnlijk dat de renale eliminatie van glycopyrronium zowel via glomerulaire filtratie als secretie door de proximale tubuli via het base-uitscheidingsmechanisme verloopt.

Een gemiddelde toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{laatste}) van tot 1,4 keer werd gezien bij volwassen onderzoeksdeelnemers met lichte en matige nierinsufficiëntie (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) en tot 2,2 keer bij onderzoeksdeelnemers met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierinsufficiëntie (geschatte GFR < 30 ml/min/1,73 m²). De dosis moet met 30% worden verlaagd bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Glycopyrronium is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Een verstoorde leverfunctie zal naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetiek van glycopyrronium, aangezien het geneesmiddel grotendeels wordt geëlimineerd via de nieren.

De baselinekenmerken (leeftijd, gewicht, geslacht en ras) hebben geen invloed op de farmacokinetiek van glycopyrronium.

Glycopyrroniumbromide dringt slecht door de bloed-hersenbarrière. Glycopyrronium passeert de placenta in beperkte mate; het is niet bekend of het in melk wordt gedistribueerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd voor glycopyrronium drank.

Beperkte niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniteit of voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit.

Chronische orale toediening van glycopyrronium in doses van 4, 16 en 64 mg/kg gedurende maximaal 27 weken aan honden leidde tot mydriase, cycloplegie, xerostomie, braken, incidentele tranenvloed, hyperemie van de sclera en rinorroe.

Er is geen onderzoek met glycopyrronium bij jonge dieren uitgevoerd. Risico's voor de pediatrische populatie kunnen niet worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Sorbitol (E420)
Natriummethylparahydroxybenzoaat (E219)
Natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Trinatriumcitraat-dihydraat (E331)
Gezuiverd water
Aardbeiensmaak:
Aromastof
Maltodextrine (maïs)
Acacia (E414)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het product mag na opening maximaal 28 dagen worden bewaard bij een maximumtemperatuur van 25 °C. Andere opslagtijden en -voorwaarden tijdens het gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles in de oorspronkelijke doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige type III glazen fles van 150 ml met een schroefdop van polyethyleen/polypropyleen, moeilijk te openen door kinderen.

Elke fles van 150 ml wordt geleverd in een kartonnen doos met een orale LDPE-doseerspuit met schaalverdeling van 15 ml en een spuitadapter van polyethyleen, waarmee de juiste dosis kan worden afgemeten.

Rybrila is ook verkrijgbaar in multiverpakkingen van 2 x 150 ml, 3 x 150 ml, 4 x 150 ml, en 5 x 150 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Als Rybrila wordt toegediend via een voedingssonde, spoel de sonde dan met 20 ml water nadat u het geneesmiddel hebt toegediend.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11de verdieping
1118 BJ Schiphol
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 125858

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 30 mei 2023