

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dusmyla 160 microgram/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 200 microgram glycopyrroniumbromide wat overeenkomt met 160 microgram glycopyrronium.

Hulpstoffen met bekend effect

Sorbitol (E420)

Natriummethylparahydroxybenzoaat (E219)

Natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217)

Elke ml bevat 250,0 mg sorbitol (E420), 1,89 mg natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217) en 0,18 mg natriummethylparahydroxybenzoaat (E219).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Dusmyla 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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

Het doseringsschema voor Dusmyla is gebaseerd op het gewicht van het kind met een startdosering 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 elke 5-7 dagen op basis van de therapeutische respons en bijwerkingen (zie rubriek 4.4 *Anticholinerge effecten*).

De dosistitratie moet worden voortgezet totdat werkzaamheid en bijwerkingen met elkaar in evenwicht zijn, en zo nodig worden verhoogd of verlaagd tot een maximale individuele dosis van 80 microgram/kg lichaamsgewicht glycopyrronium of driemaal daags 15 ml, afhankelijk van welke dosis lager is. De dosistitraties moeten gebeuren 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 met het aanbevolen dosistitratieschema, terwijl ervoor gezorgd moet worden dat de anticholinerge bijwerkingen verdraagbaar zijn. Voor elke dosisverhoging moet de verdraagbaarheid van het huidige dosisniveau worden besproken met de zorgverlener van de patiënt. 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 het voorval worden gemonitord. Als de bijwerking niet verdwijnt, moet de behandeling worden stopgezet.

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

*verwijst naar µg/kg glycopyrronium

¹Maximale individuele dosis in deze gewichtscategorie

Pediatrische patiënten – kinderen jonger dan 3 jaar

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

Volwassen patiënten

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

Oudere patiënten

Dusmyla is uitsluitend geïndiceerd voor pediatrische patiënten. Oudere patiënten hebben een langere eliminatiehalfwaardetijd en een lagere klaring van geneesmiddelen. Er zijn ook niet veel gegevens om de werkzaamheid bij kortdurend gebruik te ondersteunen. Daarom mag Dusmyla niet worden gebruikt bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Leverinsufficiëntie

Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Glycopyrronium wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. Er wordt niet verwacht dat leverinsufficiëntie zal leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan glycopyrronium.

Nierinsufficiëntie

De uitscheiding van glycopyrronium is ernstig verstoord in patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (eGFR <90 - ≥30 ml/min/1,73m²) en daarom moeten de doses met 30% worden verlaagd (zie Tabel 2). Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.3).

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

Gewicht	Dosisniveau 1	Dosisniveau 2	Dosisniveau 3	Dosisniveau 4	Dosisniveau 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 en water

Zeer vetrijk voedsel moet worden vermeden. Door de aanwezigheid van zeer vetrijk voedsel vermindert de orale biologische beschikbaarheid van glycopyrronium als dit kort voor of na een maaltijd wordt gegeven. Daarom moet dit geneesmiddel minstens één uur voor of twee uur na de maaltijd worden gegeven. De inname van het middel met water kan de verdraagbaarheid verbeteren of de onaangename smaak verminderen. De inname met water kan de absorptie van glycopyrronium beïnvloeden. Als de specifieke behoeften van de patiënt een gelijktijdige toediening met voedsel of water noodzakelijk maken, moet de toediening van het geneesmiddel consistent gebeuren tijdens de inname van voedsel of water (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 kan leiden tot anticholinerge toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Voor oraal gebruik (via de mond) en gebruik met nasogastrische of PEG-sondes.

De juiste dosering van Dusmyla moet worden afgemeten en toegediend met de in de verpakking meegeleverde spuit.

Indien er nasogastrische of PEG-voedingssondes worden gebruikt, moeten deze onmiddellijk na de dosering worden gespoeld met 20 ml water. Zie rubriek 6.6 voor instructies voor gebruik.

Instructies voor gebruik

Steek de spuitadapter in de hals van de fles. Steek het uiteinde van de orale doseerspuit in de spuitadapter en controleer of de spuit goed vastzit. Draai de fles ondersteboven. Trek de zuiger voorzichtig omlaag tot het juiste niveau (zie Tabellen 1 en 2 voor de juiste dosis). Draai de fles rechtop. Verwijder de orale doseerspuit. Breng de orale doseerspuit in de mond van het kind en druk langzaam op de zuiger om het geneesmiddel voorzichtig vrij te geven. Als Dusmyla gegeven wordt via een voedingssonde, spoel de sonde dan door met 20 ml water nadat u het geneesmiddel hebt gegeven.

4.3 Contra-indicaties

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

- Geslotenkamerhoekglaucoom
- Urineretentie
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min/1,73 m², inclusief patiënten met nierinsufficiëntie in het eindstadium die dialyse nodig hebben (zie rubriek 5.2);

- Geschiedenis van darmobstructie, ulceratieve colitis, paralytische ileus, pylorusstenose en myasthenia gravis
- Gelijktijdige behandeling met een product met een orale dosis kaliumchloride in vaste vorm en anticholinerge geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anticholinerge effecten

Anticholinerge effecten, zoals urineretentie, constipatie en oververhitting door een verminderde transpiratie zijn dosisafhankelijk. Controle door artsen en zorgverleners is noodzakelijk wat betreft de naleving van de onderstaande behandelingsinstructies:

Behandeling van belangrijke anticholinerge bijwerkingen

De zorgverlener moet de behandeling stopzetten en advies vragen aan de voorschrijvende arts in geval van:

- constipatie
- urineretentie
- longontsteking
- allergische reactie
- pyrexie
- zeer warm weer
- gedragsverandering

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

Gebrek aan gegevens over de veiligheid op lange termijn

Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor behandelingen die langer dan 24 weken duren. Gezien de beperkte beschikbare gegevens over de langetermijnveiligheid en de onzekerheden omtrent het gebruik van het middel op lange termijn, moet de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Indien continue behandeling nodig is (bijv. in een palliatieve setting) of de behandeling met tussenpozen wordt herhaald (bijv. in de niet-palliatieve setting bij de behandeling van chronische ziekte) moeten de voordelen en risico's geval per geval zorgvuldig worden afgewogen en moet de behandeling nauwgezet worden gemonitord.

Lichte tot matige sialorroe

Vanwege het lage potentiële voordeel en het bekende bijwerkingenprofiel, mag Dusmyla niet worden gegeven aan kinderen met lichte tot matige sialorroe.

Hartaandoeningen

Dusmyla moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een acuut myocardinfarct, hypertensie, aandoeningen die worden gekenmerkt door tachycardie (waaronder hyperthyreoïdie, hartinsufficiëntie, hartchirurgie) vanwege de mogelijkheid van een verhoging van de hartslagfrequentie als gevolg van de toediening van het product, coronaire hartziekte en hartaritmieën. Vanwege de mogelijke verandering van het normale hartritme moet Dusmyla met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die inhalatieanesthesie krijgen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Dusmyla bij patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte, colitis ulcerosa, reeds bestaande constipatie en diarree. Diarree kan een vroeg symptoom zijn van een onvolledige darmobstructie, vooral bij patiënten met ileostomie of colostomie. In dat geval zou behandeling met dit geneesmiddel ongeschikt en mogelijk zelfs schadelijk zijn.

Omdat Dusmyla de transpiratie remt, moet strikt toezicht worden gehouden op patiënten met een verhoogde temperatuur. Door gebruik van dit geneesmiddel in een warme omgeving kan hitteprostratie optreden (koorts en hitteberoerte door verminderde transpiratie).

Tandheelkunde

Door de verminderde speekselvorming kan het risico op cariës en parodontale aandoeningen hoger zijn. Daarom moeten patiënten zorgen voor een goede dagelijkse tandhygiëne en een regelmatige controle van het gebit.

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel

Glycopyrronium kan verdikking van de slijmen veroorzaken, wat het risico op infectie van de luchtwegen en longontsteking kan verhogen (zie rubriek 4.8). Het gebruik van glycopyrronium moet worden stopgezet in het geval van een longontsteking.

Ongewenste voorvallen in het CZS

In klinische studies werden toegenomen effecten op het centrale zenuwstelsel gemeld, waaronder: prikkelbaarheid; slaperigheid; rusteloosheid; overactiviteit; korte aandachtsspanne; frustratie; stemmingsveranderingen; woede-uitbarstingen of explosief gedrag; overmatige gevoeligheid; ernst of droefheid; frequente huilbuien; angst. Gedragsveranderingen moeten worden gemonitord. Door zijn quaternaire structuur passeert glycopyrronium in beperkte mate de bloed-hersenbarrière, maar in welke mate is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een beschadigde bloed-hersenbarrière, bijvoorbeeld: intraventriculaire shunt, hersentumor, encefalitis.

Nieraandoeningen

Omwille van de verlenging van de renale eliminatie moeten herhaalde of grote doses Dusmyla worden vermeden bij patiënten met uremie.

Pediatrische patiënten – kinderen jonger dan 3 jaar

Bij kinderen jonger dan 3 jaar wordt een behandeling met Dusmyla niet aanbevolen.

Groei en ontwikkeling

De effecten van glycopyrronium op het voortplantingsstelsel zijn niet onderzocht. Hoewel klinische studies geen korte- of langetermijneffecten van glycopyrronium op de neurologische ontwikkeling of de groei rapporteren, zijn er geen studies uitgevoerd die specifiek op deze zaken betrekking hebben.

Sorbitol

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. De reden hiervoor is de aanwezigheid van sorbitol (E420) in dit geneesmiddel.

Natriumpropylparahydroxybenzoaat en natriummethylparahydroxybenzoaat

Elke ml Dusmyla bevat 1,89 mg natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217) en 0,18 mg natriummethylparahydroxybenzoaat (E219). Deze kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximum dosis. Dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

Voor de pediatriese leeftijdsgroep zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over interacties met andere geneesmiddelen.

De volgende informatie over geneesmiddelinteracties is relevant voor glycopyrronium.

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik

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

- Orale dosis kaliumchloride in vaste vorm.
- Anticholinergica: bij gelijktijdige toediening kunnen ze de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen. Kan leiden tot verhoogde intraoculaire druk.

Voorzorgsmaatregelen met inbegrip van dosisaanpassing

Interacties tussen geneesmiddelklassen

Veel geneesmiddelen hebben antimuscarinerge effecten; gelijktijdig gebruik van twee of meer van dergelijke geneesmiddelen kan bijwerkingen zoals een droge mond, urineretentie en constipatie verhogen. Gelijktijdig gebruik kan ook verwardheid bij oudere patiënten veroorzaken. Het kan nodig zijn de dosering van Dusmyla te verlagen bij patiënten die gelijktijdig twee of meer muscarine-antagonisten gebruiken.

Verhoogde antimuscarinerge bijwerkingen: amantadine; tricyclische antidepressiva; antihistaminica; clozapine; disopyramide; MAO-remmers; nefopam; memantine; haloperidol; fenothiazines (versterkte antimuscarinerge bijwerkingen van fenothiazines, maar verlaagde plasmaconcentraties)

Mogelijk verhoogde antimuscarinerge bijwerkingen: tricyclische (gerelateerde) antidepressiva

Gelijktijdige toediening van corticosteroiden kan leiden tot verhoogde intraoculaire druk.

Gelijktijdig gebruik met langzaam oplossende tabletten digoxine, atenolol of metformine kan resulteren in verhoogde serumconcentraties van deze geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met parasymphomimetica kan het effect tegengaan.

Gelijktijdig gebruik van anticholinergica na toediening van spierontspanners kan de systemische anticholinerge effecten versterken.

Specifieke interacties

Domperidon/Metoclopramide: kan het effect op de gastro-intestinale activiteit tegengaan;

Levodopa: mogelijk verminderde absorptie van levodopa;

Nitraten: mogelijk verminderd effect van sublinguale nitraten (lossen niet op onder de tong door droge mond);

Topiramaat en zonisamide: versterkt effect (vermindering van transpiratie);

Inhalatie-anesthetica: mogelijke verandering van het normale hartritme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Dusmyla bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van glycopyrroniumbromide te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat glycopyrronium en zijn metabolieten in melk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met glycopyrroniumbromide moet worden gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Dusmyla op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Gegevens uit studies met dieren 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

Dusmyla 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 tijdens de inname van dit geneesmiddel geen activiteiten te verrichten die mentale alertheid vereisen, zoals het besturen van een motorvoertuig of andere machines, of het uitvoeren van gevaarlijk werk.

4.8 Bijwerkingen

Dusmyla kan de volgende effecten veroorzaken, die in het verlengde liggen van zijn fundamentele farmacologische werking: droge mond, verminderde gastro-intestinale motiliteit, moeilijkheden bij de mictie, verhoogde lichaamstemperatuur en remming van de transpiratie.

Bijwerkingen van antimuscarinica zijn onder meer slikproblemen, moeite met praten, dorst, constipatie, voorbijgaande bradycardie (gevolgd door tachycardie, hartkloppingen en hartritmestoornissen), verminderde bronchiale slijmen, aandrang tot urineren en retentie, verwijding van de pupillen met verlies van accommodatie, fotofobie, overmatig blozen en droge huid.

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen die worden geassocieerd met een behandeling met glycopyrronium 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.

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

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

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen geassocieerd met glycopyrroniumbromide die zijn verkregen uit gepubliceerde studies¹ staan in onderstaande tabel, volgens de volgende conventie: Zeer vaak (> 1/10); Vaak (> 1/100, < 1/10); Soms (> 1/1.000, < 1/100); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen	Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			allergische reactie	angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen			Toevallen (verergeren), duizeligheid, slapeloosheid	hoofdpijn, somnolentie (slaperigheid), sufheid

Maagdarmsstelselaandoeningen	droge mond, constipatie, diarree, braken		Pseudo-obstructie, gastro-intestinale motiliteitsaandoening, oesofageale candidiase, slechte adem	misselijkheid
Infecties en parasitaire aandoeningen		longontsteking		infectie van de bovenste luchtwegen, middenoorontsteking, streptokokken faryngitis, infectie van de urinewegen
Psychische stoornissen	gedragsveranderingen ²			
Oogaandoeningen			nystagmus	mydriase, wazig zien, geslotenkamerhoekglaucoom, fotofobie, droge ogen
Hartaandoeningen	Overmatig blozen			Voorbijgaande bradycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	verstopte neus, verminderde bronchiale slijmen			bloedneus, sinusitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			netelroos	huiduitslag, droge huid, remming van transpiratie
Nier- en urinewegaandoeningen		urineretentie	aandrag tot urineren	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie	uitdroging, dorst	

¹ Frequentie categorieën worden toegekend op basis van gepoolde gegevens van de volgende gepubliceerde studies: dubbelblinde, placebogecontroleerde studies Mier et al. and 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

Symptomen

Overdosering van glycopyrronium kan leiden tot het anticholinerge syndroom, veroorzaakt door remming van de cholinerge neurotransmissie op muscarine-receptorplaatsen. Klinische verschijnselen worden veroorzaakt door effecten op het CZS, op het perifere zenuwstelsel, of op beide. Vaak voorkomende verschijnselen zijn overmatig blozen, droge huid en slijmvliezen, verwijding van pupillen (mydriase) met verlies van accommodatie, veranderde mentale toestand en koorts.

Bijkomende verschijnselen zijn onder meer sinustachycardie, verminderde darmgeluiden, functionele ileus, urineretentie, hypertensie, beven en myoclonische schokken.

Behandeling

Patiënten met anticholinerge vergiftiging moeten naar de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp met geavanceerde levensondersteuning worden vervoerd. Pre-hospitale gastro-intestinale decontaminatie met geactiveerde kool wordt niet aanbevolen vanwege de mogelijkheid van slaperigheid en toevallen en het daaruit voortvloeiende risico van pulmonale aspiratie. In het ziekenhuis kan actieve kool worden toegediend als de luchtwegen van de patiënt afdoende kunnen worden beschermd. Fysostigmine-salicylaat wordt aanbevolen wanneer er sprake is van tachyarritmie met daaropvolgend hemodynamisch compromis, hardnekkige epileptische aanvallen, ernstige agitatie of psychose.

Patiënten en/of ouders/zorgverleners moeten worden geadviseerd ervoor te zorgen dat elke keer een nauwkeurige dosis wordt toegediend, om de schadelijke gevolgen van anticholinerge reacties van glycopyrronium te voorkomen die bij doseringsfouten of overdosering worden gezien.

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 vergelijkbaar zijn met die van atropine.

Antimuscarinerge middelen zijn competitieve remmers van de werking van acetylcholine op de muscarinereceptoren van autonome effectorplaatsen die geïnnerveerd worden door parasympathische (cholinerge postganglionaire) zenuwen. Zij remmen ook de werking van acetylcholine waar glad spierweefsel geen cholinerge innervatie heeft.

Farmacodynamische effecten

De speekselproductie wordt hoofdzakelijk gemedieerd door de parasympathische innervatie van de speekselklieren. Glycopyrronium remt op competitieve wijze de cholinerge muscarinereceptoren in speekselklieren en andere perifere weefsels, waardoor de snelheid van de speekselproductie indirect vermindert. Glycopyrronium heeft weinig effect op cholinerge prikkels op nicotine-acetylcholinereceptoren, op structuren die geïnnerveerd worden 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: verminderde productie van afscheiding van speeksel-, bronchiale en zweetklieren, verwijding van de pupillen (mydriase) en verlamming van accommodatie (cyclopegie), verhoogde hartslag, remming van de mictie en vermindering van de maagdarntonus en remming van de maagzuursecretie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het medicinale gebruik van glycopyrroniumbromide vanwege zijn anticholinerge werking is al lang bekend.

Glycopyrronium remt op competitieve wijze de cholinerge muscarinereceptoren in speekselklieren en andere perifere weefsels, waardoor de snelheid van de speekselproductie indirect vermindert. Glycopyrronium heeft weinig effect op cholinerge prikkels op nicotine-acetylcholinereceptoren, op

structuren die geïnnerveerd worden 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: verminderde productie van de afscheidingen van speeksel-, bronchus- en zweetklieren, verwijding van de pupillen (mydriase) en verlamming van accommodatie (cyclopieg), verhoogde hartslag, remming van de mictie en vermindering van de maagdarntonus, remming van de maagzuursecretie.

De placebogecontroleerde werkzaamheidsgegevens hebben betrekking op patiënten met een behandelingsduur van 8 weken. Er zijn geen gegevens waarbij een behandeling van meer dan 8 weken wordt vergeleken met een placebo of comparator.

Zeller *et al* 2012a evalueerden de werkzaamheid van glycopyrroniumbromidedrank (1 mg/5 ml) bij de behandeling van problematische speekselvloed geassocieerd met cerebrale parese en andere neurologische aandoeningen. Achtendertig patiënten in de leeftijd van 3-23 jaar met een gewicht van ten minste (12,2 kg) 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) driemaal daags, of overeenkomend placebo (n = 18). De eerste vier weken waren een individuele titreringsperiode in vaste stappen, afhankelijk van de respons, gevolgd door 4 weken onderhoudsbehandeling. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het responderpercentage, gedefinieerd als het percentage met een verbetering van ≥3-punten op de gemodificeerde Teacher's Drooling Scale (mTDS). De primaire analysepopulatie werd herzien en omvatte alleen patiënten met een leeftijd van 3-16 jaar. Dit resulteerde in 19 patiënten in de groep met glycopyrroniumdrank en 17 in de placebogroep. Responderpercentage werd gedefinieerd als ten minste een verbetering met 3 punten op de gemodificeerde Teacher's Drooling Scale (mTDS).

Responderpercentage in week 8	Een verbetering van ten minste 3 punten op de mTDS	Gemiddelde verbetering in mTDS
Glycopyrronium	14 van 19 patiënten (73,7%)	3,94 punten (SD: 1,95; 95%; BI: 2,97–4,91)
Placebo	3 van 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/zorgverleners glycopyrronium de moeite waard, vergeleken met respectievelijk 41% en 56% voor placebo ($p \leq 0,014$). De meest frequent gemelde behandelingsgerelateerde bijwerkingen (glycopyrronium vs placebo) waren droge mond, constipatie, braken en verstopte neus.

De veiligheid en werkzaamheid van glycopyrronium zijn onderzocht in een open-labelstudie zonder controlegroep over een periode van 24 weken bij kinderen van 3 tot 18 jaar. Bij het bezoek van week 24/einde had 52,3% (95% betrouwbaarheidsinterval 43,7-60,9) van de patiënten (n=130) een daling van mTDS met ten minste drie punten ten opzichte van de uitgangswaarde en werden zij geclassificeerd als responders op de behandeling met orale glycopyrroniumdrank. Het bijwerkingenprofiel was consistent met dat van anticholinergica (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De incidentie van verwachte bijwerkingen is dosisafhankelijk. Daarom moet de dosis worden getitreerd om een optimaal evenwicht te bereiken tussen werkzaamheid en minimale anticholinerge bijwerkingen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid na een behandelingsduur van meer dan 24 weken; daarom moet de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van glycopyrronium bij de vergelijking van een eenmalige orale dosis van 50 µg/kg met een eenmalige i.v.-dosis van 5 µg/kg was laag met ongeveer 3% (bereik 1,3-13,3%) bij kinderen van 7-14 jaar die intraoculaire chirurgie ondergingen (n = 6) als gevolg van de lage oplosbaarheid in vetten van het geneesmiddel. Gegevens uit schaarse PK-staalnames bij kinderen wijzen op een PK die evenredig is met de dosis.

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

Gegevens over het effect van voeding wijzen erop dat de gemiddelde C_{max} onder omstandigheden met een vetrijke maaltijd ongeveer 74% lager is dan de C_{max} waargenomen onder nuchtere omstandigheden (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige inname met water kan de absorptie van glycopyrronium beïnvloeden (zie rubriek 4.2).

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 daling van de systemische blootstelling aan glycopyrronium.

Distributie

Bij volwassenen was de distributie van glycopyrronium snel na een eenmalige i.v.-dosis van 6 µg/kg; de distributiehelfwaardetijd bedroeg $2,2 \pm 1,3$ minuten. Na toediening van 3H-gelabeld glycopyrronium verdween meer dan 90% van het radiolabel uit het plasma binnen 5 minuten, en bijna 100% binnen 30 minuten, wat wijst op een snelle distributie. Analyses van farmacokinetische populatiegegevens van gezonde volwassenen en kinderen met cerebrale parese-geassocieerde chronische matige tot ernstige speekselvloed die glycopyrronium kregen toegediend (toedieningsweg en doseringen niet gespecificeerd) toonden geen lineaire farmacokinetiek van het geneesmiddel aan.

Het distributievolume, $0,64 \pm 0,29$ l/kg bij volwassenen is vergelijkbaar met dat van de totale watermassa van het lichaam. Bij de pediatrie populatie(s) is het distributievolume iets hoger, namelijk tussen 1,31 en 1,83 l/kg.

Het is aangetoond dat de PK van glycopyrronium in wezen onafhankelijk is van de leeftijd bij kinderen in de leeftijdsgroep van 0,19 - 14 jaar, die een eenmalige i.v.-dosis van 5 µg/kg toegediend kregen. Bij de meeste pediatrie proefpersonen vertoont de grafiek plasma glycopyrronium vs. tijd een tri-exponentiële curve; volwassenen vertonen over het algemeen een bi-exponentiële curve. Bescheiden veranderingen in het distributievolume (V_{ss}) en de klaring (Cl) zijn waargenomen bij kinderen tussen 1 en 3 jaar, wat leidt tot een statistisch significante kortere eliminatiehelfwaardetijd ($t_{1/2, z}$) dan die welke is waargenomen bij jongere (<1 jaar; $p = 0,037$) of oudere (>3 jaar; $p = 0,042$) groepen.

In een studie bij gezonde volwassenen resulteerde een eenmalige dosis van 2000 µg glycopyrronium in een AUC van 2,39 µg.uur/l (nuchter). Een AUC_{0-6 h} van 8,64 µg.uur/l werd waargenomen na 6 µg/kg i.v.-glycopyrronium.

Op basis van theoretische fysisch-chemische overwegingen wordt verwacht dat de quaternaire ammoniumverbinding glycopyrronium een lage centrale biologische beschikbaarheid heeft; er was geen glycopyrronium aantoonbaar in de CSF van geanestheerde chirurgische patiënten of patiënten die een keizersnede ondergingen na een i.v.-dosis van 6 - 8 µg/kg. Bij de pediatrie populatie heeft 5 µg/kg i.v.-glycopyrronium een lage centrale biologische beschikbaarheid, behalve wanneer de bloed-hersenbarrière beschadigd is (b.v. een shuntinfectie).

Biotransformatie

Bij volwassen patiënten die een operatie ondergingen voor cholelithiasis en een eenmalige i.v.-dosis getitreerd glycopyrronium toegediend kregen, werd ongeveer 85% van de totale radioactiviteit

uitgescheiden in de urine en < 5% was aanwezig in de T-tube drainage van 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 één of meer metabolieten.

Eliminatie

Bij een studie met intraveneus ³H-glycopyrronium bij mensen werd aangetoond dat meer dan 90% binnen 5 minuten uit het serum was 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 gal en urine overeenkomt met onveranderd glycopyrronium. Na orale toediening aan muizen werd 7,6% uitgescheiden in de urine en ongeveer 79% in de feces.

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

De eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium blijkt afhankelijk te zijn van de toedieningsweg: 0,83 ± 0,27 uur na i.v.-toediening, 75 minuten na i.m.-toediening en ongeveer 2,5 - 4 uur na orale (oplossing) toediening, hoewel ook dit sterk varieerde. Dat de laatste twee halfwaardetijden, en vooral die bij orale toediening, langer zijn dan bij i.v.-toediening, weerspiegelt waarschijnlijk de complexe absorptie en distributie van glycopyrronium via elke weg. Het is mogelijk dat de langere absorptie na orale toediening tot gevolg heeft dat de eliminatie sneller verloopt dan de absorptie (bekend als 'flip-flop'-kinetiek, gekenmerkt door $K_a < K_e$).

De totale lichaamsklaring van het geneesmiddel na een i.v.-dosis is relatief hoog en ligt tussen 0,54 ± 0,14 l/uur/kg en 1,14 ± 0,31 l/uur/kg. Aangezien dit hoger is dan de glomerulaire filtratiesnelheid en meer dan 50% van de dosis onveranderd in de urine blijkt te worden uitgescheiden, is het waarschijnlijk dat de renale eliminatie van glycopyrronium zowel glomerulaire filtratie als proximale tubulaire secretie via het basissecretiemechanisme impliceert.

Een gemiddelde toename van de totale systemische blootstelling (AUClast) tot 1,4-voud werd gezien bij volwassen personen met lichte en matige nierinsufficiëntie (GFR ≥30 ml/min/1,73m²) en tot 2,2-voud bij personen met ernstige nierinsufficiëntie of nierziekte in het eindstadium (geschatte GFR <30 ml/min/1,73m²). Een dosisreductie van 30% is vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Glycopyrronium is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Een verminderde leverfunctie zal naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetiek van glycopyrronium, aangezien het grootste deel van het geneesmiddel via de nieren wordt uitgescheiden.

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen niet-klinische studies uitgevoerd voor glycopyrroniumdrank.

De beperkte niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Chronische orale toediening van glycopyrronium in doses van 4, 16 en 64 mg/kg gedurende maximaal 27 weken bij honden veroorzaakte pupilverwijding, verlamming van het aanpassingsvermogen van het oog (cyclopie), droge mond, braken, occasionele tranenvloed, rode ogen, loopneus.

Er werden geen studies met juveniele dieren uitgevoerd met glycopyrronium. 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)
Natriumcitraat (E331)
Gezuiverd water
Aardbeiensmaak:
Aroma
Maltodextrine (maïs)
Arabische gom (E414)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Eenmaal geopend kan het product maximaal 28 dagen worden bewaard bij een maximumtemperatuur van 25°C. Andere opslagtijden en -condities tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke fles. Bewaar de fles in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na de eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

150 ml amberkleurige glazen fles type III met een verzegelde HDPE/PP schroefdop die moeilijk te openen is voor kinderen.
Elk flesje van 150 ml wordt geleverd in een kartonnen doosje met een LDPE doseerspuit van 15 ml en een PE-spuitadapter om de juiste dosis te kunnen afmeten.

Dusmyla 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

Instructies voor gebruik

Steek de spuitadapter in de hals van de fles. Steek het uiteinde van de orale doseerspuit in de spuitadapter en controleer of de spuit goed vastzit. Draai de fles ondersteboven. Trek de zuiger voorzichtig omlaag tot het juiste niveau (zie tabellen 1 en 2 voor de juiste dosis). Draai de fles rechtop. Verwijder de orale doseerspuit. Breng de orale doseerspuit in de mond van het kind en druk langzaam op de zuiger om het geneesmiddel voorzichtig vrij te geven. Als Dusmyla wordt toegediend via een voedingssonde, spoel de sonde dan door met 20 ml water na toediening van het geneesmiddel.

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 11th floor
1118 BJ Schiphol
Nederland

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

RVG 127946

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 30 mei 2023