

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rybrila 160 mikrogram/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med mikstur, oppløsning inneholder 200 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 160 mikrogram glykopyrronium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Sorbitol (E420)

Natriummetylparahydroksybenzoat (E219)

Natriumpropylparahydroksybenzoat (E217)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Rybrila er en klar, fargeløs væske med jordbærsmak. Miksturen, oppløsning har en pH-verdi mellom 3,5 og 4,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Rybrila er indisert for symptomatisk behandling av alvorlig sialoré (kronisk patologisk sikling) hos barn og ungdom fra 3 år og oppover med kroniske nevrologiske lidelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rybrila skal foreskrives av leger som har erfaring med behandling av pediatriske pasienter med nevrologiske lidelser.

Dosering

Rybrila anbefales for kortvarig, periodevis bruk (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosen skal måles opp og administreres med den graderte målesprøyten som følger med i pakken.

Doseringsplanen for Rybrila er basert på barnets vekt. Innledende dose er 16 mikrogram/kg per dose (tilsvarende 20 mikrogram/kg per dose glykopyrroniumbromid) som skal gis peroralt tre ganger daglig og titreres i trinn på 16 mikrogram/kg hver 5.–7. dag basert på terapeutisk respons og bivirkninger (se pkt. 4.4 *Antikolinerge virkninger*). Dosetitrering skal fortsettes frem til effekten er balansert med bivirkninger og opp- eller nedjustert etter behov, til en maksimal enkeltdose på 80 mikrogram/kg kroppsvekt glykopyrronium eller 15 ml tre ganger daglig (den dosen som er minst). Dosetitreringen skal utføres i samråd med omsorgspersonen for å vurdere både effekten og bivirkninger frem til en egnet vedlikeholdsdose er funnet. Du finner mer informasjon i tabell 1.

I løpet av titreringsperioden på fire uker kan dosen økes i henhold til den anbefalte dosetitreringsplanen samtidig som antikolinerge bivirkninger holdes på et tolererbart nivå. Før hver doseøkning må du gå over pasientens toleranse av den nåværende dosen med pasientens omsorgsperson. Hvis det oppstår en kjent antikolinerg bivirkning når dosen økes, må dosen reduseres til det forrige dosenivået, og bivirkningen må overvåkes. Hvis bivirkningen ikke går over, bør behandlingen avsluttes.

Yngre barn kan ha større risiko for bivirkninger, husk på det når dosen justeres.

Tabell 1: Doseringsplan for barn og ungdom fra 3 år og oppover

Vekt	Dosenivå 1	Dosenivå 2	Dosenivå 3	Dosenivå 4	Dosenivå 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

*viser til µg/kg glykopyrronium

Pediatrisk populasjon – barn under 3 år
Rybrila anbefales ikke for barn under 3 år.

Voksen populasjon

Det finnes begrenset klinisk bevis for bruk av glykopyrronium i voksen populasjon med patologisk sikling.

Eldre populasjon

Rybrila er indisert kun for pediatrisk populasjon. Eldre har lengre elimineringshalveringstid og redusert clearance av legemidler, og det finnes bare begrensede data som støtter effekt ved kortvarig bruk. Derfor skal ikke Rybrila brukes av pasienter som er over 65 år.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke blitt gjort kliniske studier blant pasienter med nedsatt leverfunksjon. Glykopyrronium elimineres hovedsakelig via nyrene, og man tror ikke at nedsatt leverfunksjon vil føre til en økning i systemisk eksponering for glykopyrronium.

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminering av glykopyrronium er alvorlig svekket hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Derfor bør doser reduseres med 30 % (se tabell 2). Dette legemidlet er kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Tabell 2: Doseringsplan for barn og ungdom med mild/moderat renal svekkelse

Vekt	Dosenivå 1	Dosenivå 2	Dosenivå 3	Dosenivå 4	Dosenivå 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

*viser til µg/kg glykopyrronium

¹Maksimal individuell dose i dette vektområdet

Administrasjon med mat

Mat med høyt fettinnhold bør unngås. Mat med høyt fettinnhold reduserer den perorale biotilgjengeligheten av glykopyrronium hvis det gis kort tid etter et måltid. Derfor skal det gis minst én time før eller to timer etter måltider. Hvis pasientens spesifikke behov gjør det nødvendig å administrere legemidlet samtidig med mat, skal dosen alltid gis samtidig med mat (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Det finnes andre legemidler med glykopyrronium med forskjellige styrker. Hvis du bytter mellom disse legemidlene uten å justere dosen, kan det føre til overdose og antikolinerg toksisitet (se pkt. 4.8 og 4.9).

Til oral bruk og bruk med nasogastriske og/eller PEG-sonder.

Den korrekte dosen av Rybrila skal måles opp og administreres med målesprøyten som følger med i pakken.

Hvis det brukes nasogastriske eller PEG-sonder, skal disse skylles med 20 ml vann umiddelbart etter at dosen er gitt. Se pkt. 6.6 for instruksjer.

Bruksanvisning

Sett sprøyteadapteren inn i flaskehalsen. Før tuppen av målesprøyten inn i sprøyteadapteren, og sjekk at den sitter fast. Snu flasken opp-ned. Trekk stemplet forsiktig ned til riktig nivå (se tabell 1 for riktig dose). Snu flasken rett vei. Ta ut målesprøyten. Plasser målesprøyten på innsiden av barnets munn og skyv stemplet forsiktig inn, slik at legemidlet skyves ut. Hvis Rybrila gis gjennom en sonde, skal sonden skylles med 20 ml vann etter at legemidlet er administrert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

I likhet med andre antimuskariner:

- vinkelblokkglaukom
- myasthenia gravis (store doser kvartære ammoniumforbindelser er blitt vist å motvirke nikotinreseptorer på endeplater)
- pylorusstenose
- paralytisk ileus
- urinretensjon
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, inkludert personer med nyresykdom på endestadiet som trenger dialyse (se pkt. 5.2))
- tarmobstruksjon
- perorale, faste legemidler med kaliumklorid (se pkt. 4.5)
- antikolinerge legemidler (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Antikolinergeeffekter

Antikolinergeeffekter som f.eks. urinretensjon, forstoppelse og overoppheting på grunn av hemmet svetting er doseavhengige. Det kreves overvåkning fra leger og omsorgspersoner, i samsvar med instruksjonene nedenfor:

Håndtering av viktige antikolinerge bivirkninger

Omsorgspersonen skal seponere behandlingen og søke råd fra forskrivende lege dersom det oppstår:

- forstoppelse
- urinretensjon
- lungebetennelse
- allergisk reaksjon
- pyreksi
- svært varmt vær
- atferdsendring

Etter vurdering av hendelsen skal forskrivende lege avgjøre om behandlingen skal forbli stanset eller om den kan fortsette med lavere dose.

Rybrila må brukes med forsiktighet ved gastroøsofageal reflukssykdom, ulcerøs kolitt, preeksisterende forstoppelse, akutt myokardinfarkt, hypertensjon, tilstander karakterisert ved takykardi (inkludert hypertyreose, hjertheinsuffisiens, hjerteroperasjon) på grunn av den økte hjerterytmen som administrasjon av legemidlet fører til, koronararteriesykdom og hjerterytmie.

På grunn av den potensielle endringen i normal hjerterytme må Rybrila brukes med forsiktighet hos pasienter som får inhalasjonsanestesi.

Diaré kan være et tidlig symptom på ufullstendig tarmobstruksjon, særlig hos pasienter med ileostomi eller kolostomi. I dette tilfellet ville behandling med dette legemidlet være uegnet og muligens skadelig.

Siden Rybrila hindrer svetting, må pasienter med høy temperatur overvåkes nøye. Ved høy temperatur i omgivelsene kan heteanfall (feber og heteslag på grunn av redusert svetteevne) oppstå ved bruk av dette legemidlet.

På grunn av forlengelse av renal eliminering bør gjentatte eller store doser Rybrila unngås for pasienter med uremi.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer knyttet til fruktoseintoleranse skal ikke ta dette legemidlet. Dette er fordi legemidlet inneholder sorbitol (E420).

Rybrila inneholder natriumpropylparahydroksybenzoat (E217) og natriummetylparahydroksybenzoat (E219). Disse kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver maksimumsdose, og er så godt som «natriumfritt».

Pediatrisk populasjon – barn under 3 år
Rybrila anbefales ikke for barn under 3 år.

Manglende data om langsiktig sikkerhet

Det finnes ikke sikkerhetsdata som går lenger enn behandlingsperioden på 24 uker. Gitt de begrensede dataene om langsiktig sikkerhet og usikkerheten rundt langvarig bruk av produktet bør behandlingsperioden være så kort som mulig. Hvis det kreves kontinuerlig behandling (f.eks. i en palliativ situasjon) eller hvis behandlingen gjentas periodevis (f.eks. i den non-palliative situasjonen ved behandling av kronisk sykdom), skal nytten og risikoen vurderes nøye for hvert enkelt tilfelle, og behandlingen skal holdes under nøye oppsyn.

Mild til moderat sialoré

På grunn av den lave potensielle nytten og de kjente bivirkningene bør Rybrila ikke gis til barn med mild til moderat sialoré.

Tannhelse

Fordi nedsatt spyttsekresjon kan øke faren for sykdommer i munnhulen og periodontalsykdom, er det viktig at pasienten gis tilstrekkelig daglig tannhygiene og regelmessig tannhelsekontroll.

Bivirkninger på sentralnervesystemet

Økte sentralnervøse effekter har blitt rapportert i kliniske studier, inkludert: irritabilitet; døsighet; rastløshet; overaktivitet; dårlig konsentrasjonsevne, frustrasjon, humørsvingninger; raseriutbrudd eller eksplosiv atferd; overfølsomhet; alvorsfølelse eller tristhet; hyppige gråteepisoder; frykt. Atferdsendringer skal overvåkes.

Glykopyrronium er en kvartær ammoniumforbindelse og har derfor begrenset evne til å trenge gjennom blod-hjerne-barrieren, selv om penetrasjonsgraden er ukjent. Det bør utvises forsiktighet hos barn med kompromittert blod-hjerne-barriere, f.eks. intraventrikulær shunt, hjernesvulst og encefalitt..

Vekst og utvikling

Effekten av glykopyrronium på reproduksjonssystemet har ikke blitt undersøkt.

Selv om kliniske studier ikke har rapportert kort- eller langsiktige virkninger av glykopyrronium på nevroutvikling eller vekst, har det ikke blitt utført studier som spesifikt har tatt opp disse spørsmålene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Kontraindikasjoner for samtidig bruk

Samtidig bruk av følgende legemidler er kontraindisert (se pkt. 4.3).

- Perorale faste legemidler med kaliumklorid: glykopyrronium kan potensere risikoen for skade i øvre mage-tarmkanal, på grunn av økt gastrointestinal transitid som gir en høy lokal konsentrasjon av kaliumioner. En sammenheng med blødning i øvre mage-tarmkanal og sår dannelse, stenose, perforering og obstruksjon i tynntarmen har blitt observert.
- Antikolinerge legemidler: samtidig bruk av antikolinergika kan øke risikoen for antikolinerge bivirkninger. Antikolinergika kan forsinke den gastrointestinale absorpsjonen av andre antikolinergika gitt oralt, og også øke risikoen for antikolinerge bivirkninger.

Samtidig bruk som må vurderes med forsiktighet, inkludert dosejustering

Samtidig bruk av følgende legemidler må vurderes med forsiktighet:

Antispasmodika: glykopyrronium kan motvirke den farmakologiske virkningen av gastrointestinale prokinetiske virkestoffer som domperidon og metoklopramid.

Beroligende antihistaminer: kan ha additive antikolinerge virkninger. Det kan være nødvendig å redusere dosen med antikolinergika og/eller antihistaminer.

Nevroleptika / antipsykotiske legemidler: virkningen av virkestoffer som fenotiaziner, klopazapin og haloperidol kan forsterkes. Det kan være nødvendig å redusere dosen med antikolinergika og/eller nevroleptika / antipsykotiske legemidler.

Muskelavslappende legemidler: Bruk av antikolinergika etter administrasjon av botulinumtoksin kan forsterke systemiske antikolinerge virkninger.

Trisykliske antidepressiva og monoaminoksidasehemmere: kan ha additive antikolinerge virkninger. Det kan være nødvendig å redusere dosen med antikolinergika og/eller antidepressiva og monoaminoksidasehemmere.

Opioider: virkestoffer som petidin og kodein kan resultere i additive bivirkninger på sentralnervesystemet og mage-tarmkanalen, og kan øke risikoen for alvorlig forstoppelse eller paralytisk ileus og CNS-depresjon. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, må pasienten overvåkes for potensielt eksessiv eller langvarig CNS-depresjon og forstoppelse.

Kortikosteroider: Steroidindusert glaukom kan utvikle seg ved topisk, inhalert, peroral eller intravenøs administrering av steroider. Samtidig bruk kan føre til økt intraokulært trykk via en åpenvinkel- eller vinkelblokk mekanisme.

Topiramat: glykopyrronium kan forsterke virkningen av oligohidrose og hypertermi forbundet med bruk av topiramat, spesielt hos pediatriske pasienter.

Annet

Legemidler med antikolinerge egenskaper (f.eks. antihistaminer, antidepressiva) kan forårsake kumulative parasymptomatiske virkninger, deriblant tørr munn, urinretensjon, forstoppelse og forvirring samt økt risiko for antikolinergt forgiftningssyndrom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av glykopyrronium hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Som forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Rybrila under graviditet.

Amming

Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av glykopyrronium og dets metabolitter i melk. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Rybrila skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen data om virkningen Rybrila har på menn og kvinners fertilitet. Data fra dyr indikerer ikke noen virkning av glykopyrronium på hann- og hunndyrs fertilitet ved klinisk relevante eksponeringer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rybrila kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner fordi det kan forårsake søvnighet og uklart syn. Pasienten må advares mot å delta i aktiviteter som krever mental oppmerksomhet, som å kjøre eller bruke maskiner eller utføre farlig arbeid, mens vedkommende tar dette legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Rybrila kan forårsake følgende virkninger, som er forlengelser av dets grunnleggende farmakologiske virkningsmekanismer: tørr munn, redusert gastrointestinal motilitet, vansker med uriner, økt kroppstemperatur og hemning av svetteevnen.

Bivirkninger av antimuskariner omfatter svelgevansker, talevansker, tørste, forstoppelse, forbigående bradykardi (etterfulgt av takykardi, palpitasjon og arytmi), redusert bronkiesekresjon, imperiøs vannlatingstrang og urinretensjon, utvidelse av pupillene med tap av akkomodasjon, fotofobi, rødming og tørr hud.

Andre bivirkninger som oppstår sjeldnere, omfatter forvirring (særlig blant eldre), kvalme, oppkast, søvnighet, svimmelhet og vinkelblokkglaukom.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den høyeste insidensen av bivirkninger tilknyttet terapi med glykopyrronium er relatert til dets antikolinerge egenskaper¹ dvs. tørr munn (13 %), forstoppelse (16 %), diaré (9,4 %), tett nese (8,4 %), oppkast (11,4 %), urinretensjon (5,4 %) osv.

Det er blitt rapportert pulmonære bivirkninger inkludert øvre luftveisinfeksjon og lungebetennelse (se pkt. 4.4).

Det finnes ingen data om langvarig bruk av legemidlet. (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med glykopyrronium som er hentet fra publiserte studier¹, er oppført i tabellen nedenfor etter disse kategoriene: svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100, <1/10), mindre vanlige (>1/1000, <1/100), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			allergisk reaksjon	
Nevrologiske sykdommer			anfall (forverring), svimmelhet, insomni	hodepine, somnolens, søvnighet
Gastrointestinale sykdommer	tørr munn, forstoppelse, diaré, oppkast		pseudoobstruksjon, gastrointestinal motilitetslidelse, øsofageal candidiasis, dårlig ånde	kvalme
Infeksiøse og parasittære sykdommer		lungebetennelse		øvre luftveisinfeksjon, otitis media, streptokokkfaryngitt, urinveisinfeksjon
Psykiatriske lidelser	adferdsendringer ²			
Øyesykdommer			nystagmus	mydriase, uklart syn, vinkelblokkglaukom, fotofobi, tørre øyne
Hjertesykdommer	rødming			angioødem, forbigående bradykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	tett nese, redusert bronkiesekresjon			epistakse, sinusitt
Hud- og underhudssykdommer			elveblest	utslett, tørr hud, hemning av svetteevnen
Sykdommer i nyre og urinveier		urinretensjon	imperøs vannlatingstrang	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		pyreksi	dehydrering, tørste	

¹Frekvenskategorier er tilordnet fra samlede data fra følgende publiserte studier: dobbeltblinde, placebokontrollerte utprøvinger Mier m.fl. og Zeller m.fl. 2012a, én retrospektiv vurdering Bachrach m.fl. og tre åpne studier Zeller m.fl. 2012b, Stern og Blasco m.fl. med totalt 297 pasienter eksponert for glykopyrronium.

²Adferdsendringer omfatter agitasjon, søvnighet, uro, overaktivitet, dårlig konsentrasjonsevne, frustrasjon, irritabilitet, humørendringer, sinneutbrudd, eksplosiv adferd, overdreven følsomhet, alvorlighet, tristhet, hyppige gråteepisoder, frykt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Siden glykopyrronium er en kvartær ammoniumagens, er symptomer på overdose av perifer heller enn sentral art. Teoretisk sett kan det ved en overdose oppstå en kurare-lignende virkningsmekanisme, dvs. nevromuskulær blokkering som fører til muskelsvakhet og mulig paralys. Videre øker sannsynligheten for å få antikolinerge bivirkninger.

Behandling av overdose er symptomatisk og støttende.

- For å forhindre videre absorpsjon av legemidlet bruk mageskylling, avføringsmidler og/eller tarmskylling.
- For å motvirke perifere antikolinerge virkninger (residual mydriase, tørr munn osv.) bruk en kvartær ammoniumantikolinesterase som for eksempel neostigmin. Det bør brukes forholdsmessig mindre doser på barn.
- For å motvirke hypotensjon bruk pressoraminer (norepinefrin, metaraminol) intravenøst og støttebehandling.

For å motvirke respiratorisk depresjon administrer oksygen. Bruk et respirasjonsstimulerende middel som for eksempel doksapramhydroklorid intravenøst og kunstig åndedrett.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: syntetiske antikolinergika, kvartære ammoniumforbindelser
ATC-kode: A03A B02

Virkningsmekanisme

Glykopyrronium er en kvartær ammoniumantimuskarin med perifere virkninger som ligner virkningene av atropin.

Antimuskariner er konkurrerende hemmere av virkningene av acetylkolin i muskarinreseptorene på autonome effektorområder innervert av parasympatiske (kolinerge postganglionære) nerver. De hemmer også effekten av acetylkolin der glatt muskulatur mangler kolinerg innervasjon.

Sikling reguleres hovedsakelig ved parasympatisk innervasjon av spyttkjertlene. Glykopyrronium hemmer kompetitivt kolinerge muskarine reseptorer i spyttkjertler og annet perifert vev, og reduserer dermed indirekte forekomsten av sikling. Glykopyrronium har liten virkning på kolinerg stimuli ved nikotinerge acetylkolinreseptorer, på strukturer som er innervert av postganglionære kolinerge nevroner, og på glatt muskulatur som reagerer på acetylkolin, men som ikke har kolinerg innervasjon.

Perifere antimuskarine effekter som produseres i takt med doseøkninger er: redusert produksjon av sekresjon fra spytt-, bronkial- og svettekjertlene; utvidede pupiller (mydriase) og akkomodasjonsparalyse (cycloplegi); økt hjerterytme; hemmet vannlatingstrang og redusert tonus i mage-tarmsystemet; hemning av magesaftsekresjon.

Placebokontrollerte effektdata omfatter pasienter med en behandlingsvarighet på 8 uker. Det finnes ingen placebo- eller komparatorkontrollerte data utover 8 uker.

Zeller *m.fl.* 2012a evaluerte effekten av glykopyrroniumbromid som mikstur, oppløsning (160 mikrogram/ml) for håndtering av problematisk sikling knyttet til cerebral parese og andre nevrologiske lidelser. 38 pasienter fra 3 til 23 år som veide minst 12,2 kg og hadde alvorlig sikling (fuktige klær 5–7 dager i uken) ble randomisert til åtte ukers behandling med glykopyrronium ($n = 20$), 20–100 $\mu\text{g/kg}$ (ikke over 3 mg totalt) tre ganger daglig, eller med tilsvarende placebo ($n = 18$). De første fire ukene var en individuell titreringsperiode i faste trinn avhengig av respons, etterfulgt av 4 ukers vedlikeholdsbehandling. Det primære effektendepunktet var responderingsraten, definert som en prosentandel som hadde $\geq$ tre poengs forbedring på den modifiserte Teacher's Drooling Scale (mTDS). Primæranalysens populasjon ble revidert til å omfatte kun pasienter i alderen 3 til 16 år. Det gjestod da 19 pasienter i gruppen som fikk glykopyrronium-mikstur, oppløsning, og 17 i placebogruppen.

Responderraten var definert som minst 3 poengs forbedring på den modifiserte Teacher's Drooling Scale (mTDS).

Responderrate ved uke 8	Minst 3 poengs forbedring i mTDS	Gjennomsnittlig forbedring i mTDS
Glykopyrronium	14 av 19 pasienter (73,7 %)	3,94 poeng (Standardavvik: 1,95; 95 %; KI: 2,97–4,91)
Placebo	3 av 17 pasienter (17,6 %)	0,71 poeng (Standardavvik: 2,14; 95 % KI: –0,43–1,84)
p-verdi	p = 0,0011	p < 0,0001

I tillegg anså 84 % av leger og 100 % av foreldre/omsorgspersoner glykopyrronium som hensiktsmessig sammenlignet med hhv. 41 % og 56 % for placebo ($p \leq 0,014$). De oftest rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene (glykopyrronium kontra placebo) var tørr munn, forstoppelse, oppkast og tett nese.

Glykopyrroniums sikkerhet og effekt er blitt undersøkt i en åpen studie uten kontrollgruppe over en tidsperiode på 24 uker på barn fra 3 til 18 år. Ved uke 24 / avsluttende besøk hadde 52,3 % (95 % konfidensintervall 43,7–60,9) av pasientene ($n = 130$) minst tre poengs reduksjon i mTDS fra baseline og var klassifisert som respondere på behandling med glykopyrronium-mikstur, oppløsning. Bivirkningsprofilen samsvarte med den som ble observert med antikolinergika (se pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Glykopyrronium absorberes dårlig fra mage-tarmkanalen. Peroralt glykopyrronium har lav peroral biotilgjengelighet. Et gjennomsnitt på omtrent 3 % kan finnes i plasma.

Gjennomsnittlig absolutt peroral biotilgjengelighet for glykopyrronium ved sammenligning av én enkel peroral dose på 50 µg/kg og én enkel dose på 5 µg/kg intravenøst var liten, på omtrent 3 % (område 1,3–13,3 %) hos barn i alderen 7–14 år som gjennomgikk intraokulær kirurgi ($n = 6$), på grunn av legemidlets lave fettoppløselighet. Data fra få farmakokinetikkprøver hos barn antyder en doseproporsjonal farmakokinetikk.

Peroralt glykopyrronium produserer lave plasmakonsentrasjoner ($C_{\max}$ 0,318 ± 0,190 ng/ml) som varer i opptil 12 timer.

Mateffektdata indikerer at gjennomsnittlig $C_{\max}$ når pasienten har spist mat med høyt fettinnhold, er omtrent 74 % lavere enn $C_{\max}$ som observeres uten mat (se pkt. 4.4).

Biotilgjengeligheten av peroralt glykopyrronium hos barn var mellom den for voksne under forhold med og uten mat. Administrasjon samtidig med mat medfører en markert reduksjon i systemisk glykopyrroniumeksponering.

Distribusjon

Hos voksne var distribusjonen av glykopyrronium rask – etter én enkel 6 µg/kg intravenøs dose var distribusjonshalveringstiden $2,2 \pm 1,3$ minutter. Etter administrering av 3H-merket glykopyrronium forsvant over 90 % av det radioaktivmerkede legemidlet fra plasma i løpet av 5 minutter, og nesten 100 % i løpet av 30 minutter. Legemidlet utviser dermed rask distribusjon. Analyser av populasjonsfarmakokinetiske data fra friske voksne og barn med cerebral parese-assosiert kronisk moderat til alvorlig sikling som ble gitt glykopyrronium (ikke spesifiserte administrasjonsveier eller doser), viste ikke lineær farmakokinetikk av legemidlet.

Distribusjonsvolumet, $0,64 \pm 0,29$ l/kg hos voksne, ligner volumet av kroppens totale vanninnhold. Distribusjonsvolumet er noe høyere i den pediatrike populasjonen, i området 1,31 til 1,83 l/kg.

Farmakokinetikken til glykopyrronium har vist seg å være hovedsakelig uavhengig av alder for barn i aldersgruppen 0,19–14 år som ble gitt en enkeltdose på 5 µg/kg intravenøst. Blant de fleste pediatrike pasientene viser plasmaglykopyrronium kontra tid en trieksponentiell kurve, mens voksne generelt har en biekksponentiell kurve. Beskjedne endringer i distribusjonsvolum (V_{ss}) og clearance (Cl) er observert hos barn mellom 1 og 3 år, noe som medfører statistisk signifikant kortere eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$, z) enn den som ble observert hos yngre (<1 år gamle; $p = 0,037$) eller eldre (>3 år gamle; $p = 0,042$) grupper.

I en studie på friske voksne resulterte en enkeltdose glykopyrronium på 2000 µg i en AUC på 2,39 µg.h/l (uten mat). En AUC_{0-6 h} på 8,64 µg.h/l ble observert etter 6 µg/kg intravenøs glykopyrronium.

Basert på teoretiske fysiokjemiske hensyn ble den kvartære ammoniumforbindelsen glykopyrronium forventet å ha lav sentral biotilgjengelighet; det ble ikke påvist glykopyrronium i CSF for anesteserte kirurgipasienter eller keisersnittpasienter etter en dose på 6–8 µg/kg intravenøst. I den pediatrike populasjonen har 5 µg/kg intravenøs glykopyrronium lav sentral biotilgjengelighet, bortsett fra i tilfeller der blod-hjernebarrieren er kompromittert (f.eks. en shunt-infeksjon).

Biotransformasjon

Hos voksne pasienter som ble operert for kolecistase og ble gitt én enkel intravenøs dose av tritiert glykopyrronium, ble omtrent 85 % av den totale radioaktiviteten skilt ut i urinen og < 5 % fantes i drenering av galle med T-dren. I både urin og galle tilsvarte > 80 % av radioaktiviteten uendret legemiddel. Disse dataene tyder på at en liten andel intravenøs glykopyrroniumbromid utskilles som én eller flere metabolitter.

Eliminasjon

En studie som brukte intravenøs ^3H -glykopyrronium på mennesker, viste at mer enn 90 % forsvant fra serumet på 5 minutter og nesten 100 % på 30 minutter. Radioaktivitet i urin var høyest de tre første timene, og 85 % ble utskilt i urinen innen 48 timer. Papirkromatografi viste 80 % av radioaktiviteten i gallen og urinen tilsvarende uendret glykopyrronium. Etter peroral administrasjon til mus ble 7,6 % utskilt i urinen og omtrent 79 % i avføringen.

Den primære eliminasjonsveien for glykopyrronium er utskilling via nyrene, hovedsakelig som uendret legemiddel. Omtrent 65 % av en intravenøs dose utskilles renalt i løpet av de første 24 timene. En liten andel (~5 %) elimineres i gallen.

Eliminasjonshalveringstiden for glykopyrronium ser ut til å være avhengig av administrasjonsveien. Den er $0,83 \pm 0,27$ timer etter intravenøs administrasjon, 75 minutter etter intramuskulær administrasjon og i området 2,5–4 t etter peroral administrasjon (mikstur, oppløsning), men også dette var svært variabelt. At de to sistnevnte halveringstidene, og spesielt for peroral administrasjon, er lengre enn for intravenøs administrasjon, reflekterer sannsynligvis den kompliserte absorpsjonen og distribusjonen av glykopyrronium via hver administrasjonsvei. Det er mulig at forlenget absorpsjon etter peroral administrasjon betyr at eliminasjonen er raskere enn absorpsjonen (såkalt flipp-flopp-kinetikk, der $K_a < K_e$).

Total kroppsclearance av legemidlet etter intravenøs dose er relativt høy, mellom $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg og $1,14 \pm 0,31$ l/h/kg. Fordi dette overskrider den glomerulære filtrasjonsraten og fordi det ser ut til at over 50 % av dosen skilles ut uforandret i urinen, er det sannsynlig at renal eliminasjon av glykopyrronium omfatter både glomerulær filtrasjon og proksimal tubulær sekresjon av den grunnleggende sekresjonsmekanismen.

En gjennomsnittlig økning i total systemisk eksponering (AUC_{last}) på opptil 1,4 ganger ble sett hos voksne med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30$ ml/min/1,73 m²) og opptil 2,2 ganger for

pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom på endestadiet (estimert GFR <30 ml/min/1,73 m²). 30 % dosereduksjon er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Glykopyrronium er kontraindisert for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon forventes ikke å påvirke farmakokinetikken til glykopyrronium fordi mesteparten av legemidlet skilles ut gjennom nyrene.

Baselineegenskaper (alder, vekt, kjønn og rase) påvirker ikke farmakokinetikken til glykopyrronium.

Glykopyrronium penetrerer dårlig gjennom blod-hjernebarrieren. Glykopyrronium krysser placenta i begrenset grad. Det er ikke kjent om det går inn i melken.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke blitt utført ikke-kliniske studier på glykopyrronium-mikstur, oppløsning.

Begrensede ikke-kliniske litteraturdata indikerer ingen spesial fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gjentatt dosering, genotoksisitet, karsinogenitet eller reproduktiv og utviklingsmessig toksisitet.

Kronisk peroral administrasjon av glykopyrronium i doser på 4, 16 og 64 mg/kg i opptil 27 uker til hunder førte til mydriase, cycloplegi, xerostomi, emese, sporadisk lakrimasjon, skleral injeksjon og rhinoré.

Det er ikke blitt gjort studier på ungdyr med glykopyrronium. Risikoer for den pediatriske populasjonen kan ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glyserol
Sorbitol (E420)
Natriummetylparahydroksybenzoat (E219)
Natriumpropylparahydroksybenzoat (E217)
Sitronsyremonohydrat (E330)
Trinatriumsitratdihydrat (E331)
Renset vann
Jordbærsmak:
Smaksstoff
Maltodekstrin (mais)
Akasie (E414)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter at produktet er åpnet, kan det oppbevares i opptil 28 dager ved høyst 25 °C. Hvis legemidlet oppbevares lenger eller ved andre temperaturer, er brukeren ansvarlig for dette.

Ved oppbevaring av legemidlet lengere eller ved andre temperaturer/oppbevaringsbetingelser er brukeren ansvarlig.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalflasken. Oppbevar flasken i originalesken for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gulfarget type III glassflaske på 150 ml med barnesikret HDPE/PP-skruhet.

Hver flaske på 150 ml leveres i en eske med en gradert LDPE-målesprøyte på 15 ml og en PE-sprøyteadapter for oppmåling av riktig dose.

Rybrila er også tilgjengelig i flerpakninger på 2 x 150 ml, 3 x 150 ml, 4 x 150 ml og 5 x 150 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis Rybrila gis gjennom en sonde, skal sonden skylles med 20 ml vann etter at legemidlet er administrert.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13139

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. jan 2022

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

23.06.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no.