

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybrila 160 mikrogrammaa/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml oraaliliuosta sisältää 200 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia, joka vastaa 160 mikrogrammaa glykopyrrooniumia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli (E420)

Natriummetyyli parahydroksibentsoaatti (E219)

Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E217)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Rybrila on kirkas, väritön ja mansikanmakuinen neste. Oraaliliuoksen pH on välillä 3,5–4,5.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Rybrila on tarkoitettu vaikean sialorreaan (kroonisen patologisen kuolaamisen) oireenmukaiseen hoitoon vähintään 3-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on kroonisia neurologisia sairauksia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Rybrilaa määräävän lääkärin tulee olla erikoistunut hoitamaan lapsipotilaita, joilla on neurologisia sairauksia.

#### Annostus

Rybrila on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen ja ajoittaiseen käyttöön (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

Annos tulee mitata ja antaa asteikolla varustetulla oraaliruiskulla, joka kuuluu lääkkeen pakkaukseen.

Rybrilan annosteluohjelma perustuu lapsen painoon ja alkaa 16 mikrogramman annoksesta painokiloa kohden (vastaa 20 mikrogramman annosta glykopyrrooniumbromidia painokiloa kohden), ja annos annetaan suun kautta kolme kertaa päivässä ja titrataan lisäämällä 16 mikrogrammaa/kg 5–7 päivän välein hoitovasteen ja haittavaikutusten perusteella (katso osio 4.4 *Antikolinergiset vaikutukset*).

Annostitrausta tulee jatkaa, kunnes teho on arvioitu suhteessa haittavaikutuksiin ja sitä on korjattava suuremmaksi tai pienemmäksi sopivalla tavalla. Suurin yksilöllinen annos on 80 mikrogrammaa glykopyrrooniumia ruumiinpainon kiloa kohden tai 15 ml kolme kertaa päivässä sen perusteella, kumpi on pienempi. Annostitruukset on toteutettava keskustelemalla potilaan huoltajan kanssa sekä tehosta että haittavaikutuksista, kunnes hyväksyttävä ylläpitoannos saavutetaan. Lisätietoja on Taulukossa 1.

Neljän viikon titrausajan aikana annosta voidaan lisätä suositellun annoksen titrausohjelman mukaan, ja samalla tulee varmistaa, että antikolinergiset haittavaikutukset pysyvät siedettävänä. Tarkista ennen kutakin annoksen lisäystä nykyisen annostason siedettävyys potilaan huoltajalta. Jos annoksen lisäyksen myötä ilmenee tunnettuja antikolinergisia haittavaikutuksia, annos tulee laskea aiempaan

pienempään annokseen ja tilannetta tulee tarkkailla. Jos haittavaikutukset eivät häviä, hoito tulee keskeyttää.

Annosta muutettaessa on muistettava, että pienet lapset voivat olla herkkiä haittavaikutuksille.

*Taulukko 1: Annostelutaulukko vähintään 3-vuotiaille lapsille ja nuorille*

| Paino | Annostaso 1      | Annostaso 2      | Annostaso 3      | Annostaso 4      | Annostaso 5      |
|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| kg    | (~16 mikrog/kg)* | (~32 mikrog/kg)* | (~48 mikrog/kg)* | (~64 mikrog/kg)* | (~80 mikrog/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            |

\*tarkoittaa mikro g/kg glykopyrrooniumia

#### *Pediatriset potilaat – alle 3-vuotiaat lapset*

Rybrilaa ei suositella alle 3-vuotiaille lapsille.

#### *Aikuispotilaat*

Glykopyrrooniumin käytöstä patologisesta syljenerityksestä kärsivässä aikuisväestössä on vain vähän kliinistä näyttöä.

#### *Iäkkäät potilaat*

Rybrila on tarkoitettu vain pediatrisille potilaille. Iäkkäillä potilailla eliminaation puoliintumisaika on pidempi ja lääkevalmisteiden munuaishäiriö on heikentynyt, minkä lisäksi saatavilla on rajoitetusti tietoa lyhytkestoisen käytön tehokkuuden tueksi. Näin ollen Rybrilaa ei tule käyttää yli 65-vuotiaille potilaille.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kliinisiä tutkimuksia ei ole arvioitu potilaissa, joilla on maksan vajaatoimintaa. Glykopyrroonium poistuu suurilta osin munuaisherityksen välityksellä, eikä maksan vajaatoiminnan uskota lisäävän glykopyrrooniumiin liittyvää systeemistä altistusta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Glykopyrrooniumin eliminaatio heikentyy huomattavasti potilailla, joilla on lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, joten annosta tulee vähentää 30 % (ks. taulukko 2). Tämän lääkkeen vasta-aiheena on vakava munuaisten vajaatoiminta (katso osio 4.3).

*Taulukko 2: Annostaulukko lapsille ja nuorille, joilla on lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa*

| Paino | Annostaso 1        | Annostaso 2        | Annostaso 3        | Annostaso 4        | Annostaso 5          |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| kg    | (~11,2 mikrog/kg)* | (~22,4 mikrog/kg)* | (~33,6 mikrog/kg)* | (~44,8 mikrog/kg)* | (~56 mikrog/kg)*     |
| 13-17 | 1,1 ml             | 2,1 ml             | 3,2 ml             | 4,2 ml             | 5,3 ml <sup>1</sup>  |
| 18-22 | 1,4 ml             | 2,8 ml             | 4,2 ml             | 5,6 ml             | 7,0 ml <sup>1</sup>  |
| 23-27 | 1,8 ml             | 3,5 ml             | 5,3 ml             | 7,0 ml             | 8,8 ml <sup>1</sup>  |
| 28-32 | 2,1 ml             | 4,2 ml             | 6,3 ml             | 8,4 ml             | 10,5 ml <sup>1</sup> |
| 33-37 | 2,5 ml             | 4,9 ml             | 7,4 ml             | 9,8 ml             | 10,5 ml <sup>1</sup> |

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

\*Tarkoittaa mikro g/kg glykopyrrooniumia

<sup>1</sup>Suurin yksittäinen annos tällä painovälillä

### *Annostelu ruoan kanssa*

Erittäin rasvaista ruokaa tulee välttää. Erittäin rasvainen ruoka heikentää glykopyrrooniumin biologista hyötyosuutta, jos lääke annetaan pian aterian jälkeen. Näin ollen se tulee antaa vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen. Jos potilaan erityistarpeet määrittävät, että lääkevalmiste on otettava aterian yhteydessä, lääkevalmisteen annostelu tulee tehdä tasaisesti ruoan nauttimisen aikana (katso kohta 5.2).

### Antotapa

Muita eri vahvuuksisia glykopyrrooniumvalmisteita on saatavilla. Kun tällaisesta tuotteesta siirrytään toiseen ilman annoksen korjausta, seurauksena voi olla yliannostus ja antikolinerginen toksisuus (katso kohta 4.8 ja 4.9).

Suun kautta ja nenämaha- tai PEG-letkulla käytettäväksi.

Oikea Rybrilan määrä tulee mitata ja antaa pakkauksessa olevalla oraali-ruiskulla.

Mikäli käytössä on nenämaha-letkuja tai PEG-letkuja, ne on huuhdeltava 20 millilitra lla vettä välittömästi annoksen antamisen jälkeen. Katso käyttöohjeet kohdasta 6.6.

### Käyttöohjeet

Laita ruiskun sovitin pullonkaulaan. Laita oraali-ruiskun pää ruiskun sovittimeen ja varmista, että se on paikoillaan. Käännä pullo ylösalaisin. Vedä männän varsi varovaisesti oikeaan tasoon (katso oikea annos Taulukosta 1). Käännä pullo jälleen pystyasentoon. Poista oraali-ruisku. Laita oraali-ruisku lapsen suuhun ja paina männän vartta hitaasti, jotta lääkevalmistetta tulee ulos vähän kerrallaan. Jos Rybrilaa annetaan syöttöletkun välityksellä, huuhdo putki 20 ml:lla vettä lääkevalmisteen annostelun jälkeen.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Yhdessä muiden antimuskariinien kanssa:

- Sulkukulmaglaukooma
- Myasthenia gravis (suurten kvaternaanimien ammoniumyhdisteiden annosmäärien on osoitettu antagonisoivan päätekalvon nikotiinireseptoreiden kanssa);
- Mahaportin ahtauma;
- Paralyttinen ileus;
- Virtsaumpi;
- Vakava munuaisten vajaatoiminta (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mukaan lukien potilaat, joilla on dialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (katso kohta 5.2);
- Suolitukos;
- Kaliumkloridia sisältävät kiinteät suun kautta nautittavat annosvalmisteet (katso kohta 4.5);
- Antikolinergiset lääkkeet (katso kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

### *Antikolinergiset vaikutukset*

Hikoilun estämisestä aiheutuvat antikolinergiset vaikutukset, kuten virtsaumpi, ummetus ja ylikuumuus, ovat annosriippuvaisia. Lääkärin ja hoitajan on tarkkailtava lasta noudattamalla alla olevia ohjeita:

### Merkittävien antikolinergisten haittavaikutusten hallinta

Huoltajan on keskeytettävä hoito ja kysyttävä neuvoa lääkemääräyksen tehneeltä lääkäriltä, mikäli jotain seuraavista ilmenee:

- ummetus
- virtsaumpi
- keuhkokuume
- allerginen reaktio
- kuume
- erittäin kuuma ilma
- käyttäytymisen muutoksia

Arvioituaan tilanteen lääkemääräyksen tehnyt lääkäri päättää, onko hoitoa edelleen pidettävä tauolla vai onko sitä jatkettava pienemmällä annostuksella.

Rybrilan käytössä on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on gastroesofageaalinen reflukti, ulseratiivinen koliitti, aiempi ummetus, akuutti sydänlihastulehdus, hypertensio ja sairauksia, joihin liittyy takykardia (mukaan lukien hypertyreosi, sydämen vajaatoiminta, sydänleikkaus), koska annostelu lisää syketeheyttä, sepelvaltimotauti ja sydämen rytmihäiriöt.

Normaalin sydämen syketeheyden mahdollisen muuttumisen vuoksi Rybrilan käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joille annetaan inhalaatioanestesiaa.

Ripuli voi olla aikainen oire epätäydellisestä suolitukoksesta erityisesti potilailla, joilla on ohutsuolitaipaksusuolivaiva. Tässä tapauksessa hoito tällä lääkkeellä ei ole sopivaa ja se voi olla haitallista.

Rybrila estää hikoilua, joten potilaita, joiden lämpötila on kohonnut, tulee tarkkailla tiiviisti. Jos ympäristön lämpötila on erittäin korkea, lämpöuupumista (kuumetta ja lämpöhalvaus) voi esiintyä tätä lääkevalmistetta käytettäessä.

Munuaisten välityksellä tapahtuvan eliminaation pidentyessä toistuvia tai suuria Rybrilan annosmääriä tulee välttää potilailla, joilla on virtsamyrkytys.

Potilaiden, joilla on harvinaisia perinnöllisiä fruktoosi-intoleranssiongelmia, ei tule ottaa tätä lääkettä. Tämä johtuu lääkkeessä olevasta sorbitolista (E420).

Rybrila sisältää natriumpropyyliiparahydroksibentsoaattia (E217) ja natriummetyyliiparahydroksibentsoaattia (E219). Tämä voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) enimmäisannosta kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### *Pediatriset potilaat – alle 3-vuotiaat lapset*

Rybrilaa ei suositella alle 3-vuotiaille lapsille.

### *Pitkäaikaisten turvallisuustietojen puuttuminen*

Turvallisuustietoja ei ole saatavilla yli 24 viikkoa kestäville hoidoille. Ottaen huomioon saatavilla olevien pitkäaikaisten turvallisuustietojen rajallisuuden ja tuotteen pitkäaikaista käyttöä koskevat epävarmuudet, hoidon kesto tulee pitää mahdollisimman lyhyenä. Jos tarvitaan jatkuvaa hoitoa (esim. palliatiivista) tai jos hoito toistetaan jaksottain (esim. ei-palliatiivinen kroonisen sairauden hoito), edut ja riskit tulee arvioida tarkoin tapauskohtaisesti ja hoitoa tulee valvoa tarkoin.

### *Lievä tai -kohtalaisen vaikea sialorrea*

Vähäisten potentiaalisten etujen ja tunnetun haittavaikutusprofiilin vuoksi Rybrilaa ei tule antaa lapsille, joilla on lievä tai kohtalaisen vaikea sialorrea.

### *Hampaat*

Heikentynyt syljeneritys voi lisätä suuontelo- ja periodontaalisten sairauksien riskiä, minkä vuoksi on tärkeää, että potilaiden hammashygieniasta huolehditaan päivittäin ja että heidän hampaansa tarkistetaan säännöllisesti.

### *Haittavaikutukset keskushermostoon*

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu lisääntyneistä keskushermostoon kohdistuvista vaikutuksista, mukaan lukien ärtyisyys, uneliaisuus, rauhattomuus, yliaktiivisuus, lyhyt keskittymiskyky, turhautuneisuus, mielialan muutokset, raivokohtaukset tai kiivas käyttäytyminen, yliherkkyys, totisuus tai surullisuus, toistuvat itku- ja pelokkuus. Käytöksessä tapahtuvia muutoksia on tarkkailtava.

Kvaternaarisen rakenteensa vuoksi glykopyrrooniumin kyky läpäistä veri-aivoeste on rajallinen, joskin läpäisyn määrää ei tiedetä. Varovaisuutta on noudatettava lapsilla, joiden veri-aivoeste on vaurioitunut esim. intraventrikulaarisen suntin, aivokasvaimen tai enkefaliitin vuoksi.

### *Kasvu ja kehitys*

Glykopyrrooniumin vaikutuksia lisääntymisjärjestelmälle ei ole tutkittu.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu glykopyrrooniumin lyhyt- tai pitkäaikaista vaikutusta hermoston kehittymiselle tai kasvulle, erityisesti näihin ongelmiin keskittyviä tutkimuksia ei ole suoritettu.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **Rinnakkaiskäytön vasta-aiheet**

Seuraavien lääkevalmisteiden rinnakkaiskäyttö on vasta-aiheista (katso osio 4.3)

- Kaliumkloridin kiinteät, oraaliset annokset: glykopyrroonium voi lisätä oraaliseen ja koostumukseltaan kiinteään kaliumkloridiin liittyvää ylemmän ruoansulatuselimistön vaurioitumisriskiä, koska läpikulkuaika ruoansulatuselimistössä kasvaa ja aiheuttaa suuria paikallisia kaliumionipitoisuuksia. Tämän on havaittu olevan yhteydessä ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuotoon ja pieniin suolihaavaumiin, ahtaumiin, perforaatioon ja tukoksiin.
- Antikolinergit: Antikolinergien rinnakkaiskäyttö voi lisätä antikolinergisten haittavaikutusten riskiä. Antikolinergit voivat hidastaa muiden suun kautta annettujen antikolinergien gastrointestinaalista imeytymistä ja lisäksi lisätä antikolinergisten haittavaikutusten riskiä.

### **Tarkasti harkittava rinnakkaiskäyttö, mukaan lukien annoksen korjaus**

Seuraavien lääkevalmisteiden rinnakkaiskäyttöä tulee harkita huolellisesti:

Kouristuslääkkeet: glykopyrroonium voi estää gastrointestinaalisten prokineettisten aktiivisten aineiden, kuten domperidonin ja metoklopramidin, farmakologisia vaikutuksia.

Sedatiivisilla antihistamiineilla voi olla antikolinergisia lisävaikutuksia. Antikolinergin ja/tai antihistamiinin annostusta voi olla tarpeen pienentää.

Neuroleptiset/antipsykoottiset lääkkeet: fentiaatsiinin, klotsapiinin ja haloperidolin kaltaisten aktiivisten aineiden vaikutukset saattavat tehostua. Antikolinergin ja/tai neuroleptisen/antipsykoottisen lääkkeen annostusta voi olla tarpeen pienentää.

Luustolihasrelaksantit: Antikolinergien käyttö botulinustoksiinin antamisen jälkeen voi tehostaa systeemisiä antikolinergisia vaikutuksia.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä ja MAO-estäjillä voi olla antikolinergisiä lisävaikutuksia. Antikolinergin ja/tai trisyklisten masennuslääkkeiden ja MAO-estäjien annostusta voi olla tarpeen pienentää.

Opioidit: petidiiniin ja kodeiiniin kaltaiset aktiiviset aineet saattavat aiheuttaa lisää keskushermostollisia ja gastrointestinaalisia haittavaikutuksia ja lisätä vakavan ummetuksen tai paralyyttisen ileuksen ja keskushermoston lamaantumisen riskiä. Mikäli rinnakkaiskäyttöä ei voida välttää, potilaita on tarkkailtava mahdollisen liiallisen tai pitkittyneen keskushermoston lamaantumisen ja ummetuksen varalta.

Kortikosteroidit: Steroidien paikallisen, inhaloitavan, oraalisen tai laskimonsisäisen annon yhteydessä voi kehittyä steroidien aiheuttamaa glaukoomaa. Rinnakkaiskäyttö voi aiheuttaa silmän sisäisen paineen kohoamista avo- tai sulkukulmamekanismin kautta.

Topiramaatti: glykopyrroonium voi tehostaa oligohidroosin (hikoilun vähenemisen) ja hypertermian vaikutuksia, joita topiramaatin käyttöön liittyy erityisesti pediatrisilla potilailla;

#### Muut

Antikolinergisia ominaisuuksia sisältävät lääkevalmisteet (kuten antihistamiinit ja masennuslääkkeet) saattavat aiheuttaa parasymptomolyyttisiä kumulatiivisia vaikutuksia, mukaan lukien suun kuivuminen, virtsaumpi, ummetus ja sekavuus, ja lisätä antikolinergisen myrkytyssyndrooman riskiä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Olemassa on vain vähän tietoa (alle 300 raskaustulosta) glykopyrrooniumin käytöstä raskauden aikana. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia lisääntymistoksisuudesta. Varoimenpiteenä Rybrilan käyttöä raskauden aikana tulee välttää.

#### Imetys

Saatavilla olevat eläinten toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että glykopyrrooniumi ja sen metaboliitit erittyvät maitoon. Imevälle lapselle koituvaa riskiä ei voida poissulkea. Imetyksen tai Rybrilan käytön keskeyttämispäätös tulee tehdä ottaen huomioon lapselle koituvat imetyksen hyödyt sekä hoidon edut naiselle.

#### Hedelmällisyys

Tietoja Rybrilan vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläintiedot eivät osoita glykopyrrooniumin vaikutusta miehen tai naisen hedelmällisyyteen kliinisesti merkittävässä altistuksissa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Rybrila voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa uneliaisuutta tai sumeutunutta näköä. Tässä tapauksessa potilasta tulee varoittaa ryhtymästä tämän lääkevalmisteeseen käyttämisen aikana toimiin, jotka edellyttävät henkistä valppautta, kuten moottoriajoneuvon tai muun koneen käyttö tai vaaralliset työtehtävät.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Rybrila voi aiheuttaa seuraavia vaikutuksia, jotka ovat jatkoa sen olennaisille farmakologisille vaikutuksille: suun kuivuminen, heikentynyt gastrointestinaalinen motiiliteetti, virtsaamisvaikeudet, kohonnut kehon lämpötila ja hikoilun esto.

Antimuskariniinisten lääkkeiden haittavaikutuksiin lukeutuvat nielemisvaikeudet, puhumisvaikeudet, jano, ummetus, ohimenevä bradykardia (jota seuraavat takykardia, sydämentykytys, rytmihäiriöt), vähentyneet keuhkoputkien eritteet, virtsaamispakko ja virtsaumpi, pupillien laajeneminen ja akkommodaatiohalvaus, valonarkuus, punoitus ja ihon kuivuus.

Muita haittavaikutuksia, joita ilmenee harvemmin, ovat sekavuus (erityisesti iäkkäillä potilailla), pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus, huimaus ja sulkukulmaglaukooma.

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Glykopyrroloniumiin liittyvien haittavaikutusten suurin määrä liittyy lääkkeen antikolinergisiin ominaisuuksiin<sup>1</sup> eli suun kuivumiseen (13 %), ummetukseen (16 %), ripuliin (9,4 %), nenän tukkoisuuteen (8,4 %), oksenteluun (11,4 %), virtsaumpeen (5,4 %) jne.

Keuhkojen haittavaikutuksia, kuten ylähengitysteiden infektiota ja keuhkokuumetta, on raportoitu (katso kohta 4.4).

Tuotteen pitkäaikaisesta käytöstä ei ole tietoa. (katso kohta 4.4).

#### Haittavaikutusten taulukkoluetelo

Glukopyrroloniumiin liittyvät haittavaikutukset, jotka on saatu julkaistuista tutkimuksista<sup>1</sup>, luetellaan alla seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1 000, <1/100), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| Systeeminen elinluokka                  | Esiintyvyys                                      |             |   |  |
|---|--|-------------|---|--|
|   | Hyvin yleinen                                    | Yleinen     | Melko harvinainen   | Tuntematon   |
| <b>Immuunijärjestelmän sairaus</b>      |  |             | allerginen reaktio  |  |
| <b>Hermostojärjestelmän häiriö</b>      |  |             | kohtaus (heikkeneminen), huimaus, unettomuus  | päänsärky, somnolenssi, uneliaisuus  |
| <b>Gastrointestinaalinen häiriö</b>     | suun kuivuminen, ummetus, ripuli, oksentelu      |             | tukkeumaa muistuttava tila, gastrointestinaalisen liikkuvuuden häiriö, esofageaalinen kandidiaasi, pahanhajuinen hengitys | huonovointisuus  |
| <b>Infektiot ja loistartunnat</b>       |  | keuhkokuume |   | ylempien hengitysteiden infektio, välikorvantulehdus, streptokokki-bakteerin aiheuttama nielutulehdus, virtsatieinfektio |
| <b>Psykiatriset häiriöt</b>             | käyttäytymismuutokset <sup>2</sup>               |             |   |  |
| <b>Silmien häiriöt</b>                  |  |             | nystagmus   | mydriaasi, sumentunut näkö, sulkukulmaglaukooma, valonarkuus, silmien kuivuus  |
| <b>Sydämen häiriöt</b>                  | punoitus   |             |   | angioedeema, ohimenevä bradykardia   |
| <b>Hengityselimistöä, rintakehää ja</b> | nenän tukkoisuus, vähentyneet keuhkojen eritteet |             |   | epistaksis, sinuiitti  |

|  |  |            |                  |   |
|--|--|------------|------------------|---|
| <b>välikärsinaa koskevat häiriöt</b>                 |  |            |                  |   |
| <b>Ihon ja ihon alaisen kudoksen häiriö</b>          |  |            | nokkosihottuma   | ihottuma, ihon kuivuus, hikoilun vähentyminen |
| <b>Munuais- ja virtsahäiriöt</b>                     |  | virtsaumpi | virtsaamispakko  |   |
| <b>Yleiset häiriöt ja annostelupaikan olosuhteet</b> |  | kuume      | kuivuminen, jano |   |

<sup>1</sup> Esiintyvyyssluokat on saatu seuraavien julkaistujen tutkimusten kerätyistä tiedoista: kaksoissokkona tehdyt plasebokontrolloidut kokeet Mier et al. and Zeller et al. 2012a, yksi retrospektiivinen tarkastelu Bachrach et al. ja kolme avoimien merkintöjen tutkimusta Zeller et al 2012b, Stern and Blasco et al., joissa yhteensä 297 potilasta sai glykopyrroniumia.

<sup>2</sup> Käyttämisen muutoksiin kuuluvat levottomuus, uneliaisuus, rauhattomuus, yliaktiivisuus, lyhyt keskittymiskyky, turhautuneisuus, ärtyisyys, mielialan muutokset, raivokohtaukset tai kiivas käyttäytyminen, yliherkkyys, totisuus tai surullisuus, toistuvat itkukohtaukset ja pelokkuus.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Glykopyrronium on kvaternaarinen ammoniumaine, joten yliannostuksen oireet ovat luonteeltaan enemmän ääreis- kuin keskushermostollisia. Teoreettisesti yliannostuksessa voi tapahtua kuraretyyppinen vaikutus eli hermoston ja lihaksiston salpaus, joka johtaa lihasten heikkouteen ja mahdolliseen lamaantumiseen. Lisäksi antikolinergisten haittavaikutusten todennäköisyys kasvaa.

Yliannostuksen hoito on oireiden mukaista ja tukevaa.

- Estä lääkkeen lisääntyminen vatsahuuhtelulla, ulostuslääkkeillä ja/tai peräruiskeilla.
- Käytä ääreishermostollisten antikolinergisten vaikutusten estämiseksi (residuaalinen mydriaasi, suun kuivuus jne.) kvaternaarisen ammoniumin antikolinesteraasia, kuten neostigmiiniä. Lapsille tulee käyttää suhteellisesti pienempiä annoksia.
- Käytä hypotensiota vastaan pressoriamiineja (noradrenaliini, metaraminoli) suonen sisäisesti ja tukeaa antavaa hoitoa.

Anna hengitystoimintojen lamaantumista vastaan happea: käytä hengitysstimulanttia, kuten doksapraamin hydrokloridia suonen sisäisesti, ja hengityslaitetta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Synteettiset antikolinergiat, kvaternaariset ammoniumyhdisteet  
ATC-koodi: A03AB02



## Vaikutusmekanismi

Glykopyrroonium on kvaternaarinen ammonium-antimuskariniini, jolla on atropiinia muistuttavia ääreisvaikutuksia.

Antimuskariniinit ovat asetyylikoliinin toimintojen kilpailukykyisiä inhibiittoreita autonomisten vaikuttajapaikkojen muskariinireseptoreissa, joita parasympaattiset (kolinergiset postganglionaariset) hermot hermottavat. Lisäksi ne estävät asetyylikoliinin toimintaa silloin, kun sileästä lihaksesta puuttuu kolinerginen hermotus.

Syljeneritystä välittää pääasiallisesti sylkirauhasten parasympaattinen hermotus. Glykopyrroonium estää kilpailukykyisesti sylkirauhasten ja muiden ääreiskudosten kolinergisiä muskariinireseptoreita ja vähentää näin välillisesti syljeneritystä. Glykopyrrooniumilla on vähän vaikutusta kolinergisiin ärsykkeisiin nikotiini-asetyylikoliinireseptoreissa, postganglionaaristen kolinergisten hermosolujen hermottamiin rakenteisiin ja sileisiin lihaksiin, jotka reagoivat asetyylikoliiniin mutta joilla ei ole kolinergistä hermotusta.

Annoksen kasvaessa ilmeneviä antimuskariniinisia ääreisvaikutuksia ovat sylki-, keuhkoputki- ja hikirauhasten eritteiden vähentyminen, pupillien laajentuminen (mydriaasi) ja akkommodaatiohalvaus (syklopegia), kiihtynyt syke, virtsaamisen estyminen ja gastrointestinaalisten äänien väheneminen ja vatsahapon erityksen estyminen.

Plasebokontrolloidut tehoa koskevat tiedot sisältävät potilaita, joiden hoidon kesto oli 8 viikkoa. Yli 8 viikon hoidosta ei ole saatavilla plasebo- tai vertailukontrolloituja tietoja.

Zeller *et al* 2012a arvioivat glykopyrrooniumbromidi-oraaliliuoksen (160 mg/ml) tehoa ongelmallisen syljenerityksen hallinnassa. Sitä esiintyy CP-oireyhtymän ja muiden neurologisten sairauksien yhteydessä. Tutkimuksessa kolmekymmentäkahdeksan iältään 3–23-vuotiaasta ja painoltaan vähintään 12,2 kg potilasta, joilla on vakava vaikea syljenerityshäiriö (vaatteet märät 5–7 päivänä/viikko), satunnaistettiin kahdeksan viikon hoitoon glykopyrrooniumilla (n = 20), 20–100 µg/kg (ei yli 3 mg yhteensä) kolme kertaa vuorokaudessa, tai vastaavalle plasebolle (n = 18). Ensimmäiset neljä viikkoa muodostivat yksilöllisen titrausjakson, joka sisälsi määrättyjä vaiheita saadun vasteen mukaan, minkä jälkeen seurasi neljän viikon ylläpitohoito. Ensisijainen tehoa mittaava ominaisuus oli prosenttiosuutena määritetty responderiarvo, joksi määritettiin vähintään 3 pisteen parannus syljeneritystä mittaavalla mTDS-asteikolla (modified Teacher's Drooling Scale). Ensisijaista analyysiryhmää muutettiin niin, että siihen kuului vain iältään 3–16-vuotiaita potilaita, joista 19 kuului glykopyrrooniumliuosta saaneeseen ryhmään ja 17 plaseboryhmään. Responderiarvoksi määritettiin vähintään 3 pisteen parannus syljeneritystä mittaavalla mTDS-asteikolla (modified Teacher's Drooling Scale).

| Responderiarvo viikolla 8 | Vähintään 3 pisteen parannus mTDS-asteikolla | Keskimääräiset parannukset mTDS-asteikolla    |
|---------------------------|--|---|
| Glykopyrroonium           | 19 potilaasta 14:llä (73,7 %)                | 3,94 pistettä (SD: 1,95; 95 %; CI: 2,97–4,91) |
| Plasebo                   | 17 potilaasta 3:llä (17,6 %)                 | 0,71 pistettä (SD: 2,14; 95 % CI: –0,43–1,84) |
| p-arvo                    | p = 0,0011                                   | p < 0,0001                                    |

Lisäksi lääkäreistä 84 % ja vanhemmista/huoltajista 100 % katsoi glykopyrrooniumin hyödylliseksi verrattuna lumelääkkeeseen (p < 0,014), jossa vastaavat prosenttiosuudet olivat lääkäreillä 41 % ja vanhemmilla/huoltajilla 56 %. Yleisimmän raportoituja hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia (glykopyrroonium vs. lumelääke) olivat suun kuivuminen, ummetus, oksentelu ja nenän tukkoisuus.

Glykopyrrooniumin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avoimin merkinnöin tehtävässä tutkimuksessa ilman kontrolliryhmää 24 viikon ajan ja 3–18-vuotiaille lapsille. Viikolla 24 / poistumiskäynti,

52,3 prosentilla (95 %:n luottamusväli 43,7–60,9) potilaista (n=130) oli alkutilanteeseen verrattuna vähintään kolmen pisteen lasku mTDS-asteikolla, ja heidät luokiteltiin respondereiksi oraaliluoksena annettavalle glykopyrrolaattihoidolle. Haittavaikutusprofiili oli yhdenmukainen antikolinergien profiilin kanssa (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Glykopyrroonium imeytyy huonosti ruoansulatuskanavassa. Suun kautta otettavalla glykopyrrooniumilla on vähäinen oraalinen biologinen hyötyosuus: plasmasta löydettiin keskimäärin 3 %.

Verrattaessa yhtä 50 µg/kg:n oraaliannosta ja yhtä 5 µg/kg:n laskimonsisäisesti annettavaa annosta oraalisen glykopyrrooniumin biologisen hyötyosuuden absoluuttinen keskiarvo oli alhainen, noin 3 % (vaihtelualue 1,3–13,3 %) iältään 7–14-vuotiailla lapsilla, joille tehtiin intraokulaarinen leikkaus (n = 6) lääkevalmisteen lipidien alhaisen liukenevuuden vuoksi. Lapsille harvaan tehdystä farmakokineettisestä näytteenotosta saatujen tietojen perusteella suositellaan annoksesta riippuvaista farmakokinetiikkaa.

Oraalinen glykopyrroonium saa aikaan vähäisiä plasmapitoisuuksia ( $C_{max}$  0,318 ± 0,190 ng/ml), jotka kestävät enintään 12 tuntia.

Ruoan vaikutustiedot osoittavat, että keskiarvoltaan  $C_{max}$  aliravittuna erittäin rasvaisten aterioiden tapauksessa on noin 74 % pienempi kuin  $C_{max}$ , joka on havaittu paasto-olosuhteissa (katso kohta 4.4).

Oraalisen glykopyrrooniumin biologinen hyötyosuus lapsilla sijoittui aliravittujen ja paastonneiden aikuisten väliin. Lääkkeen antaminen yhtä aikaa ruoan kanssa pienentää glykopyrrooniumiin liittyvää systeemistä altistusta merkittävästi.

### Jakautuminen

Aikuisilla glykopyrrooniumin jakautuminen oli nopeaa yhden 6 µg/kg:n laskimonsisäisesti annetun annoksen jälkeen: jakautumisen puoliintumisaika oli 2,2 ± 1,3 minuuttia. 3H-merkityn glykopyrrooniumin antamisen jälkeen yli 90 % radioaktiivisesta merkkiaineesta hävisi plasmasta 5 minuutissa ja lähes 100 % hävisi 30 minuutissa, mikä osoittaa nopeaa jakautumista. Glykopyrrooniumia saaneille (antoreittia ja annostuksia ei määritetty) terveille aikuisille ja CP-oireyhtymää ja siihen liittyvää kohtalaista tai vakavaa kroonista runsasta syljeneritystä sairastaville lapsille tehdyistä populaatiofarmakokineettisistä analyyseistä saatujen tietojen perusteella lääkevalmiste ei osoittanut lineaarista farmakokinetiikkaa.

Jakautumistilavuus 0,64 ± 0,29 l/kg aikuisilla vastaa kehon kokonaisnestepitoisuutta. Pediatriassa populaatioissa jakautumistilavuus on jonkin verran suurempi ja vaihtelee välillä 1,31–1,83 l/kg.

Glykopyrrooniumin farmakokinetiikan on osoitettu olevan olennaisesti riippuvainen lapsen iästä ikähaarukassa 0,19 – 14 vuotta lapsilla, jotka saavat 5 µg/kg:n laskimonsisäisen yksittäisannoksen. Useimmilla pediatriassa potilailla plasman glykopyrrooniumin on raportoitu olevan trieksponentiaalinen suhteessa aikakäyrään, kun taas aikuisilla vastaava käyrä on yleensä biekksponentiaalinen. Jakautumistilavuudessa ( $V_{ss}$ ) ja puhdistumassa (Cl) on havaittu lieviä muutoksia 1–3-vuotiailla lapsilla, mikä johtaa tilastollisesti merkittävään lyhyempään eliminaation puoliintumisaikaan ( $t_{1/2}$ , z) kuin mitä on havaittu nuoremmissa (alle 1-vuotiaissa; p = 0,037) tai vanhemmissa (yli 3-vuotiaissa; p = 0,042) ikäryhmissä.

Terveille aikuisille tehdyssä tutkimuksessa glykopyrrooniumin 2 000 µg:n yksittäisannos tuotti AUC-arvoksi 2,39 µg·h/l (paasto). AUC0-6 h-arvo 8,64 µg·h/l havaittiin sen jälkeen, kun glykopyrrooniumia oli annettu laskimonsisäisesti 6 µg/kg.

Teoreettisten fysikaaliskemiallisten näkökohtien perusteella kvaternaarisiin ammoniumyhdisteisiin kuuluvalla glykopyrrooniumilla odotetaan olevan alhainen biologinen keskihyötyosuus. Glykopyrrooniumia ei ollut havaittavissa nukutettujen leikkauspotilaiden tai keisarinleikkauksessa

olevien potilaiden aivo-selkäydinnesteessä 6–8 µg/kg:n laskimonsisäisen annoksen jälkeen. Pediatriassa populaatiossa 5 µg/kg suonensisäisellä glykopyrrooniumilla on alhainen keskeinen biologinen hyötöosuus, poikkeuksena tapaus, jossa veri-aivoeste on vaarantunut (esim. suttin infektion vuoksi).

### Biotransformaatio

Aikuispotilaissa, joille tehtiin leikkaus kolelitiaasin vuoksi ja joille annettiin yksi IV-annos tritioitua glykopyrrooniumia, noin 85 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsan mukana ja <5 % oli länä sapen T-putken tyhjennyksessä. Sekä virtsassa että sapessa >80 % radioaktiivisuudesta vastasi muuttumatonta lääkettä. Nämä tiedot viittaavat siihen, että pieni määrä suonensisäistä glykopyrrooniumibromidia eritetään yhtenä tai useana metaboliittina.

### Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin <sup>3</sup>H-glykopyrrooniumia ihmisissä, osoitti, että yli 90 % hävisi seerumista 5 minuutissa ja miltei 100 % 30 minuutissa. Virtsan radioaktiivisuus oli korkeimmillaan ensimmäisten 3 tunnin aikana, ja 85 % eritettiin virtsan mukana 48 tunnin kuluessa. Paperikromotografia osoitti 80 % radioaktiivisuuden sapessa ja virtsassa, mikä vastasi muuttumatonta glykopyrrooniumia. Hiirille annetun oraaliannostelun jälkeen 7,6 % eritettiin virtsan mukana ja noin 79 % ulosteissa.

Glykopyrrooniumin ensisijainen eliminaatioreitti on munuaisten erityksen välityksellä ja pääasiassa muuttumattomana lääkevalmisteena. Munuaiset erittävät noin 65 % suonensisäisestä annoksesta ensimmäisten 24 tunnin aikana. Sappi poistaa pienen osuuden (n. 5 %).

Glykopyrrooniumin eliminaation puoliintumisaika vaikuttaa riippuvan annostelureitistä, ja se on  $0,83 \pm 0,27$  tuntia suonensisäisen annostelun jälkeen ja 75 minuuttia lihaksensisäisen annostelun jälkeen ja noin 2,5–4 tuntia oraali(liuos)annostelun jälkeen, vaikka tässä olikin suurta vaihtelua. Se, että jälkimmäiset kaksi puoliintumisaikaa ja erityisesti ajat oraaliannostelussa ovat pidempiä kuin suonensisäisessä annostelussa, kuvastaa luultavasti glykopyrrooniumin monimutkaista imeytymistä ja jakautumista kussakin reitissä. On mahdollista, että pidentynyt imeytyminen oraaliannostelun jälkeen johtaa siihen, että eliminaatio on imeytymistä nopeampi (tämä tunnetaan nimityksellä flip-flop-kinetiikka, ja sille on ominaista  $K_a < K_e$ ).

Lääkevalmisteen kehon kokonaispuhdistuma suonensisäisen annoksen jälkeen on suhteellisen korkea välillä  $0,54 \pm 0,14$  L/h/kg ja  $1,14 \pm 0,31$  L/h/kg. Tämä ylittää glomerulaarisen suodatusnopeuden ja näyttää siltä, että yli 50 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan, joten on todennäköistä, että glykopyrrooniumin poistuminen munuaisista sisältää sekä glomerulaarista suodatusta että proksimaalisen tubuluksen eritystä emäksen eritysmekanismien välityksellä.

Systeemisen kokonaisaltistuksen keskimäärän nousu (AUClast) enintään 1,4-kertaiseksi havaittiin aikuisilla, joiden munuaisen vajaatoiminta oli lievistä kohtalaiseen ( $GFR \geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja enintään 2,2-kertaiseksi potilaissa, joilla oli vakava munuaisen vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu  $GFR < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Annoksen 30 %:n pienennystä tarvitaan potilailla, joiden munuaisen vajaatoiminta on lievän ja kohtalaisen välillä. Glykopyrroonium on vasta-aiheista potilailla, joilla on vakava munuaisen vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan glykopyrrooniumin farmakokinetiikkaan, sillä suurin osa lääkkeestä poistuu munuaisten välityksellä.

Perusominaisuudet (ikä, paino, sukupuoli ja rotu) eivät vaikuta glykopyrrooniumin farmakokinetiikkaan.

Glykopyrroonium läpäisee veri-aivoesteen heikosti. Glykopyrroonium läpäisee istukan vähäisessä määrin, eikä ole tiedossa, välittykö se maitoon.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Glykopyrroniumin oraaliliuokselle ei ole tehty konventionaalisia tutkimuksia.

Vähäiset ei-kliniiset aineistot eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille farmakologisen turvallisuuden, toistuvan annoksen, genotoksisuuden, karsinogeenisuuden tai lisääntymiseen liittyvän ja kehityksen toksisuuden konventionaalisten tutkimusten perusteella.

Glykopyrroniumin krooninen oraaliannostelu annoksina 4, 16 ja 64 mg/kg enintään 27 viikon ajan koirissa sai aikaan mydriaasia, sykloplegiaa, kserostomiaa, emeesiä, satunnaista kyynelehtimistä, kovakalvon injektiota ja rinorreaa.

Glykopyrroniumilla ei ole suoritettu tutkimuksia poikasille. Lapsipotilaille aiheutuvia riskejä ei voi poissulkea.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyseroli  
Sorbitoli (E420)  
Natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219)  
Natriumpropyyliiparahydroksibentsoaatti (E217)  
Sitruunahapon monohydraatti (E330)  
Trinatriumsitraatti dihydraatti (E331)

Mansikan maku:  
Aromiaine  
Maltodekstriini (maissi)  
Akaasia (E414)  
Triasetiini (E1518)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Avattuna tuote säilyy enintään 28 päivää ja enintään 25 °C:ssa. Muut säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa.  
Säilytä alkuperäisessä pullossa. Pidä pullo alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

150 ml:n meripihkan värinen tyypin III pullo, jossa sinetöity lapsilukollinen HDPE/PP-kierrekorkki. Jokainen 150 ml:n pullo toimitetaan kartongissa, jossa on 15 ml:n LDPE-oraaliruisku ja ruiskun PE-sovitin oikean annoksen mittaamiseksi.

Rybrila on saatavilla myös monipakkauksissa 2 x 150 ml, 3 x 150 ml, 4 x 150 ml ja 5 x 150 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Jos Rybrilaa annetaan syöttöletkun välityksellä, huuhto putki 20 ml:lla vettä lääkevalmisteen annostelun jälkeen.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37559

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.09.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybrila 160 mikrogram/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 200 mikrogram glykopyrrooniumbromid, motsvarande 160 mikrogram glykopyrroonium.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Sorbitol (E420)

Natriummetylparahydroxibensoat (E219)

Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDLETS FORM

Oral lösning.

Rybrila är en klar, färglös vätska med jordgubbssmak. Den orala lösningen har ett pH-värde mellan 3,5 och 4,5.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Rybrila indikeras för symptomatisk behandling av allvarlig sialorré (kronisk patologisk dregling) hos barn och ungdomar från 3 år och uppåt med kroniska neurologiska sjukdomar.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Rybrila ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av pediatrika patienter med neurologiska sjukdomar.

#### Dosering

Rybrila rekommenderas för kortvarig intermitterande användning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dosen måste mätas upp och administreras med den graderade orala doseringssprutan som medföljer förpackningen.

Doseringsschemat för Rybrila baseras på barnets vikt, med en inledande dosering på 16 mikrogram/kg per dos (motsvarande 20 mikrogram/kg per dos glykopyrrooniumbromid) som ska ges oralt tre gånger dagligen och titrering i ökningssteg om 16 mikrogram/kg var 5-7 dagar baserad på behandlingssvar och biverkningar (se avsnitt 4.4 *Antikolinergiska effekter*). Dostitreringen ska fortsätta tills effektiviteten är i balans med biverkningarna, och justeras upp eller ner som lämpligt, till en maximal individuell dos på 80 mikrogram/kg kroppsvikt glykopyrroonium eller 15 ml tre gånger dagligen, beroende på vilket som är minst. Dostitrering ska utföras i samråd med vårdgivaren i syfte att utvärdera både effektivitet och biverkningar, tills en acceptabel underhållsdos uppnås. För mer detaljerad information, se tabell 1.

Under den fyra veckor långa titreringsperioden kan doseringen ökas enligt rekommenderat dostitreringsschema, samtidigt som man säkerställer att de antikolinerga biverkningarna är tolererbara. Före varje ökning av dosen ska toleransen för nuvarande dosnivå utvärderas i samråd med vårdgivaren. I händelse av en känd antikolinerg biverkning som inträffar när dosen ökas, ska dosen

minskas till den tidigare, lägre dosen och biverkningen övervakas. Om biverkningen inte går över ska behandlingen avbrytas.

Yngre barn kan vara mer mottagliga för biverkningar, vilket måste beaktas vid dosjustering.

Tabell 1: Doseringstabell för barn och ungdomar från 3 år och uppåt

| Vikt  | Dosnivå 1        | Dosnivå 2        | Dosnivå 3        | Dosnivå 4        | Dosnivå 5        |
|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| kg    | (~16 mikrog/kg)* | (~32 mikrog/kg)* | (~48 mikrog/kg)* | (~64 mikrog/kg)* | (~80 mikrog/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            |

\*refererar till mikro g/kg glykopyrronium

#### Pediatrik population – barn yngre än 3 år

Rybrila rekommenderas inte för barn yngre än 3 år.

#### Vuxen population

Den kliniska evidensen för användning av glykopyrronium i vuxen population med patologisk dregling är begränsad.

#### Äldre population

Rybrila är endast indikerad för en pediatrik population. De äldre har längre elimineringshalveringstid och sänkt läkemedelsclearance samt begränsade data för att stödja effektivitet vid kortvarig användning. Rybrila ska därför inte användas av patienter över 65 år.

#### Nedsatt leverfunktion

Kliniska studier har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras till största delen genom renal exkretion och nedsatt leverfunktion tros inte resultera i en ökning av systemisk exponering för glykopyrronium.

#### Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av glykopyrronium blir betydligt nedsatt hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion, varför doserna ska minskas med 30 % (se tabell 2). Detta läkemedel är kontraindicerat vid allvarlig nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Tabell 2: Doseringstabell för barn och ungdomar med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion

| Vikt  | Dosnivå 1          | Dosnivå 2          | Dosnivå 3          | Dosnivå 4            | Dosnivå 5            |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| kg    | (~11,2 mikrog/kg)* | (~22,4 mikrog/kg)* | (~33,6 mikrog/kg)* | (~44,8 mikrog/kg)*   | (~56 mikrog/kg)*     |
| 13-17 | 1,1 ml             | 2,1 ml             | 3,2 ml             | 4,2 ml               | 5,3 ml <sup>1</sup>  |
| 18-22 | 1,4 ml             | 2,8 ml             | 4,2 ml             | 5,6 ml               | 7,0 ml <sup>1</sup>  |
| 23-27 | 1,8 ml             | 3,5 ml             | 5,3 ml             | 7,0 ml               | 8,8 ml <sup>1</sup>  |
| 28-32 | 2,1 ml             | 4,2 ml             | 6,3 ml             | 8,4 ml               | 10,5 ml <sup>1</sup> |
| 33-37 | 2,5 ml             | 4,9 ml             | 7,4 ml             | 9,8 ml               | 10,5 ml <sup>1</sup> |
| 38-42 | 2,8 ml             | 5,6 ml             | 8,4 ml             | 10,5 ml <sup>1</sup> | 10,5 ml              |
| 43-47 | 3,2 ml             | 6,3 ml             | 9,5 ml             | 10,5 ml <sup>1</sup> | 10,5 ml              |

|     |        |        |         |         |         |
|-----|--------|--------|---------|---------|---------|
| ≥48 | 3,5 ml | 7,0 ml | 10,5 ml | 10,5 ml | 10,5 ml |
|-----|--------|--------|---------|---------|---------|

\*gäller mikro g/kg glykopyrronium

<sup>1</sup>Maximal individuell dos i detta viktintervall

### *Administrering med mat*

Undvik mat med hög fetthalt. Mat med hög fetthalt minskar glykopyrroniums orala biotillgänglighet om det ges kort efter en måltid. Därför ska detta läkemedel ges minst en timme före eller två timmar efter måltider. Om patientens specifika behov kräver att läkemedlet administreras med mat, ska läkemedlet doseras konsekvent med födointag (se avsnitt 5.2).

### Administreringsmetod

Det finns andra produkter med glykopyrronium med andra styrkor. Att växla mellan dessa produkter utan korrekt dosjustering kan leda till överdos och antikolinerg toxicitet (se avsnitt 4.8 och 4.9).

För oralt bruk med nasogastrisk sond eller PEG.

Korrekt mängd Rybrila måste mätas upp och administreras med den orala doseringssprutan som medföljer förpackningen.

Nasogastrisk sond eller PEG ska spolas med 20 ml vatten omedelbart efter dosering. Se Avsnitt 6.6 för bruksanvisning.

### Bruksanvisning

För in sprutadaptorn i flaskhalsen. För in änden på den orala doseringssprutan i sprutadaptorn och se till att den sitter säkert. Vänd flaskan upp och ner. Dra försiktigt ut kolvstången till rätt nivå (se tabell 1 för rätt dos). Vänd flaskan rätt. Ta ur den orala doseringssprutan. Sätt den orala doseringssprutan i barnets mun och tryck försiktigt in kolvstången för att långsamt administrera läkemedlet. Om Rybrila ges genom en matningssond, ska sonden spolas med 20 ml vatten efter att läkemedlet har administrerats.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1

Gemensamt med andra antimuskarina läkemedel:

- trångvinkelglaukom
- myastenia gravis (höga doser kvartära ammoniumföreningar har visat sig blockera ändplattan på nikotinreceptorer);
- pylorusförträngning;
- paralytisk ileus;
- urinretention;
- allvarlig nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), inklusive de med njursjukdom i slutstadium som kräver dialys (se avsnitt 5.2);
- tarmobstruktion;
- fasta formulering av kaliumklorid för oralt intag (se avsnitt 4.5);
- antikolinergika (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### *Antikolinerga effekter*

Antikolinerga effekter som urinretention, förstoppning och överhettning pga. hämmad svettning är dosberoende. Övervakning av läkare och vårdgivare krävs enligt hanteringsinstruktionerna nedan:

### Hantering av betydande antikolinerga biverkningar

Vårdgivaren ska avsluta behandlingen och söka hjälp av den ordinerande läkaren vid:



- förstoppning
- urinretention
- lunginflammation
- allergisk reaktion
- pyrexia
- mycket varmt väder
- beteendeförändringar

Efter utvärdering av händelsen kommer den ordinerande läkaren att besluta om behandlingen bör förbli avbruten eller om den ska fortsätta med lägre dos.

Rybrila ska användas med försiktighet vid gastro-esofageal reflux, ulcerös kolit, befintlig förstoppning, akut myokardieinfektion, hypertension, sjukdomar som kännetecknas av takykardi (inklusive hypertyreos, hjärtsvikt, hjärtkirurgi) pga. ökningen av hjärtfrekvensen till följd av administreringen, kranskärlssjukdom och hjärtarytmier.

Pga. den möjliga förändringen av den normala hjärtfrekvensen ska Rybrila användas med försiktighet av patienter som får inandningsanestesi.

Diarré kan vara ett tidigt symptom på ofullständig tarmobstruktion, särskilt hos patienter med ileostomi eller kolostomi. I detta fall är behandling med detta läkemedel olämpligt och möjligen skadligt.

Eftersom Rybrila hämmar svettningen måste patienter med förhöjd temperatur observeras noggrant. Om omgivningstemperaturen är hög kan värmeutmattning (feber och värmeslag pga. hämmad svettning) inträffa i samband med att detta läkemedel används.

Pga. förlängning av renal eliminering ska upprepade eller höga doser Rybrila undvikas hos patienter med uremi.

Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. Detta eftersom den innehåller sorbitol (E420).

Rybrila innehåller natriumpropylparahydroxibensoat (E217) och natriummetylparahydroxibensoat (E219). Dessa kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per maximal dos, dvs. är i princip ”natriumfritt”.

#### *Pediatrisk population – barn yngre än 3 år*

Rybrila rekommenderas inte för användning av barn yngre än 3 år.

#### *Avsaknad av långtidsdata avseende säkerhet*

Det finns inga publicerade säkerhetsdata avseende användning i mer än 24 veckor. På grund av de begränsade tillgängliga långtidsdata avseende säkerhet och osäkerheterna kring långsiktig användning av produkten ska behandlingen hållas så kort som möjligt. Om kontinuerlig behandling behövs (t.ex. i en palliativ situation) eller behandlingen upprepas intermittent (t.ex. i den icke-palliativa situationen med behandling av kronisk sjukdom) bör nyttan och riskerna noga bedömas för varje enskilt fall och behandlingen noga övervakas.

#### *Lindrig till måttlig sialorré*

På grund av den låga möjliga fördelen och den kända profilen för biverkningar bör Rybrila inte ges till barn med mild till måttlig sialorré.

#### *Dentalt*

Eftersom minskad salivproduktion kan öka risken för sjukdomar i munhålan och tandköttet är det viktigt att patienten får tillräcklig daglig tandvård och regelbundna tandvårdskontroller.

### *CNS-biverkningar*

Ökade effekter på centrala nervsystemet har rapporterats i kliniska prövningar, bland annat följande: irritabilitet, dåsighet, rastlöshet, överaktivitet, förkortad uppmärksamhetsperiod, frustration, humörförändringar, raseriutbrott eller explosivt beteende, överdriven känslighet, allvarlighet eller nedstämdhet, täta gråtattacker, rädsla. Beteendeförändringar bör övervakas.

Som en konsekvens av dess kvartära laddning har glykopyrrolonium begränsad förmåga att penetrera blod-hjärnbarriären, även om penetrationens omfattning är okänd. Försiktighet ska iakttas hos barn med påverkad blod-hjärnbarriären t.ex. intraventrikulär shunt, hjärntumör, encefalit.

### *Tillväxt och utveckling*

Effekterna av glykopyrrolonium på reproduktionsorganen har inte undersökts.

I kliniska studier har inga kort- eller långtidseffekter av glykopyrrolonium på utveckling och tillväxt av nervsystemet rapporterats, dock har inga specifika studier för dessa frågor utförts.

## **4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

### **Kontraindikation vid samtidig användning**

Samtidig användning av följande läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

- Fast oral formulering av kaliumklorid: glykopyrrolonium kan potentiella risken för övre gastrointestinal skada förknippad med orala fasta formuleringar av kaliumklorid. Detta på grund av förlängd gastrointestinal passagetid med en hög lokal koncentration av kaliumjoner som följd. Ett samband har setts med blödning i övre gastrointestinalkanalen och tunntarmssår, stenosis, perforering och obstruktion.
- Antikolinergika: samtidig användning av antikolinergika kan öka risken för antikolinerga biverkningar. Antikolinergika kan försena gastrointestinal absorption av andra antikolinergika som ges oralt och kan även öka risken för antikolinerga biverkningar.

### **Samtidig användning ska övervägas med försiktighet, inklusive dosjustering**

Samtidig användning av följande läkemedel ska övervägas med försiktighet:

Antispasmodika: glykopyrrolonium kan motverka de farmakologiska effekterna av gastrointestinala prokinetiska aktiva substanser såsom domperidon och metoklopramid.

Sederande antihistaminer: kan ha additiva antikolinerga effekter. Dosen av antikolinergika och/eller antihistamin kan behöva sänkas.

Neuroleptika/antipsykotika: effekterna av aktiva substanser såsom fenotiaziner, klozapin och haloperidol kan vara potentiella. Dosen av antikolinergika och/eller neuroleptika/antipsykotika kan behöva sänkas.

Skelettmuskelavslappnande medel: Användning av antikolinergika efter administrering av botulinumtoxin kan potentiella systemiska antikolinerga effekter.

Tricykliska antidepressiva och MAO-hämmare: kan ha additiva antikolinerga effekter. Dosen av antikolinergika och/eller tricykliska antidepressiva och MAO-hämmare kan behöva sänkas.

Opioider: aktiva substanser såsom petidin och kodein kan leda till additiva biverkningar i centrala nervsystemet och mag-tarmkanalen, samt öka risken för svår förstoppning eller paralytisk ileus och CNS-depression. Om samtidig användning inte kan undvikas bör patienterna övervakas avseende potentiellt svår eller förlängd CNS-depression och förstoppning.

Kortikosteroider: Steroidinducerat glaukom kan utvecklas vid topikal, inhalerad, oral eller intravenös administrering av steroider. Samtidig användning kan leda till förhöjt intraokulärt tryck via en öppen- eller trångvinkelmekanism.

Topiramat: glykopyrtronium kan potentiella effekterna av oligohydros och hypertermi i samband med användningen av topiramat, särskilt hos pediatrika patienter;

### Övrigt

Läkemedel med antikolinerga egenskaper (t.ex. antihistaminer, antidepressiva) kan orsaka kumulativa parasimpatolytiska effekter som omfattar muntorrhet, urinretention, förstoppning och förvirring, samt en ökad risk för antikolinergt syndrom.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) avseende användning av glykopyrtronium hos gravida kvinnor. Djurförsök har inte visat på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktiv toxicitet. Som en försiktighetsåtgärd bör Rybrila inte användas under graviditet.

### Amning

Tillgängliga toxikologiska data på djur har visat att glykopyrtronium och dess metaboliter utsöndras i mjölk. Risk för det ammande barnet kan därför inte uteslutas. Beslut måste fattas om huruvida amningen ska avbrytas eller om behandlingen med Rybrila ska avbrytas, under beaktande av fördelarna för barnet med amning ställt mot fördelarna med behandling för modern.

### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekterna av Rybrila på manlig eller kvinnlig fertilitet. Data från djur visar inte på någon effekt av glykopyrtronium på manlig eller kvinnlig fertilitet vid kliniskt relevanta exponeringar.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Rybrila kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom det kan orsaka dåsighet och dimsyn. I händelse av detta ska patienten varnas för att utföra aktiviteter som kräver mental uppmärksamhet, som att köra motorfordon eller andra maskiner, eller utföra farliga arbeten samtidigt som patienten tar detta läkemedel.

## **4.8 Biverkningar**

Rybrila kan orsaka följande biverkningar som en förlängning av dess fundamentala farmakologiska verkan: muntorrhet, minskad gastrointestinal motilitet, svårighet att urinera, ökad kroppstemperatur och hämmad svettningfunktion.

Biverkningar av antimuskarina läkemedel innefattar svårigheter att svälja, svårighet att prata, törst, förstoppning, övergående bradykardi (följt av takykardi, palpitation och arytmier), minskade bronkiala sekretioner, urinträngningar och urinretention, dilatation av pupillerna med minskad ackommodationsförmåga, fotofobi, rodnad och hudtorrhet.

Andra biverkningar som inträffar mer sällan är förvirring (särskilt hos äldre), illamående, kräkningar, dåsighet, yrsel och trångvinkelglaukom.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den högsta incidensen av biverkningar av behandling glykopyrtronium rör dess antikolinerga egenskaper<sup>1</sup> dvs. muntorrhet (13 %), förstoppning (16 %), diarré (9,4 %), nästäppa (8,4 %), kräkningar (11,4 %), urinretention (5,4 %) etc.

Pulmonära oönskade effekter inkluderar luftvägsinfektion, och lunginflammation har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Det finns inga data avseende långvarig användning av produkten. (se avsnitt 4.4).

### Tabellsammanfattning av biverkningar

Biverkningar relaterade till glykopyrronium inhämtade från publicerade studier<sup>1</sup> presenteras i tabellform nedan, enligt följande konvention: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

| Klassificering av organklass                                       | Frekvens                                     |                  |   |  |
|--|--|------------------|---|--|
|  | Mycket vanliga                               | Vanliga          | Mindre vanliga  | Ingen känd frekvens  |
| <b>Immunsystemet</b>   |  |                  | allergisk reaktion  |  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                          |  |                  | anfall (förvärrat), yrsel, insomni  | huvudvärk, somnolens, dåsig  |
| <b>Mag-tarmkanalen</b>   | muntorrhet, förstoppning, diarré, kräkningar |                  | pseudo-obstruktion, gastrointestinal motilitetsstörning, esofageal candidiasis, dålig andedräkt | illamående   |
| <b>Infektioner och infestationer</b>                               |  | lunginflammation |   | infektion i övre luftvägarna, otitis media, streptokockfaryngit, urinvägsinfektion |
| <b>Psykiska störningar</b>   | beteendeförändringar <sup>2</sup>            |                  |   |  |
| <b>Ögon</b>  |  |                  | nystagmus   | mydriasis, dimsyn, trångvinkelglaukom, fotofobi, torra ögon                        |
| <b>Hjärtat</b>   | rodnad                                       |                  |   | angioödem, övergående bradykardi   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediasinum</b>                      | nästäppa, sänkt bronkial sekretproduktion    |                  |   | epistaxis, sinuit  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |  |                  | nässelfeber   | hudutslag, hudtorrhet, hämning av svettning  |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |  | urinretention    | urinträngningar   |  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |  | pyrexia          | uttorkning, törst   |  |

<sup>1</sup> Frekvenskategorier tilldelas utifrån samlade data från följande publicerade studier: dubbelblindade placebokontrollerade prövningar Mier et al. och Zeller et al. 2012a, en retrospektiv review Bachrach et al., och tre oblandade prövningar Zeller et al 2012b, Stern and Blasco et al. med totalt 297 patienter som exponerades för glykopyrronium.

<sup>2</sup> Beteendeförändringarna innefattade agitation, dåsig, rastlöshet, hyperaktivitet, kort uppmärksamhetsspann, frustration, irritabilitet, humörsvingningar, temperamentsutbrott, explosivt beteende, överkänslighet, nedstämdhet, sorgsenhet, frekventa gråtepisoder, rädsla.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Eftersom glykopyrronium är en kvartär ammoniumförening är symtomen på överdosering perifera snarare än centrala. Teoretiskt kan överdos ge upphov till en curare-liknande effekt, dvs. neuromuskulär blockering, vilket leder till muskelsvaghet och möjlig paralyt. Dessutom ökar sannolikheten för att uppleva antikolinerga biverkningar.

Behandling av överdos är symtomatisk och stödjande.

- Använd magpumpning, laxermedel och/eller lavemang för att skydda mot vidare absorption av läkemedlet.
- Använd en kvartär ammonium-antikolinesteras, som neostigmin, för att motverka perifera antikolinerga effekter (kvarvarande mydriasis, muntorrhet etc.). Använd proportionerliga doser för barn.
- Använd presoraminer (norepinefrin, metaraminol) intravenöst och stödjandevård för att motverka hypotension.

Ge syre för att motverka andningsdepression; använd andningsstimulerande medel som doxapram hydroklorid intravenöst och respirator.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Syntetiska antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar

ATC-kod: A03AB02

#### Verkningsmekanism

Glykopyrronium är en kvartär ammoniumantimuskarin med perifera effekter som liknar dem hos atropin.

Antimuskarina läkemedel är kompetitiva hämmare av acetylkolins effekter vid muskarinreceptorerna till autonoma effektorplatser som innervas av parasympatiska (kolinerga postganglioniska) nerver. De hämmar även acetylkolins effekter där glatt muskulatur saknar kolinerg innervation.

Salivutsöndringen medieras primärt genom parasympatisk innervation av spottkörtlarna.

Glykopyrronium hämmar kompetitivt kolinerga muskarinreceptorer i spottkörtlar och andra perifera vävnader, och minskar därmed indirekt salivavsöndringen. Glykopyrronium har liten effekt på kolinerga stimuli på nikotinacetylkolinreceptorer, på strukturer som innervas av postganglioniska kolinerga neuron, samt på glatt muskulatur som svarar på acetylkolin men saknar kolinerg innervation.

Perifera antimuskarina effekter vid dosökningar är: sänkt produktion av utsöndringar från spottkörtlarna, bronkialkörtlarna och svettkörtlarna; dilatation av pupillerna (mydriasis) och paralyt av ackommodationen (cykloplegi); ökad hjärtfrekvens; hämmad urinering och minskad gastrointestinal

tonus; hämmad magsyrasekretion.

I placebokontrollerade effektdata ingår patienter med en behandlingstid på 8 veckor. Det finns inga placebo- eller komparatorkontrollerade data avseende behandling i mer än 8 veckor.

Zeller *et al* 2012a utvärderade effekten av glykopyrtroniumbromid oral lösning (160 mikrogram/ml) vid behandling av problemartat dreglande förknippat med cerebral pares och andra neurologiska tillstånd. Trettioåtta patienter i åldern 3–23 år som vägde minst 12,2 kg (27 lb) med svårt dreglande (fuktig trasa 5–7 dagar/vecka) randomiserades till åtta veckors behandling med glykopyrtronium (n = 20), 20-100 µg/kg (inte över 3 mg totalt) tre gånger dagligen, eller matchande placebo (n = 18). De första fyra veckorna var en individuell titreringsperiod i fasta steg beroende på svaret, följt av en 4-veckors underhållsbehandling. Det primära effektmåttet var svarsfrekvensen, definierad som procentandelen som visade en förbättring på  $\geq 3$  poäng på den modifierade Teacher's Drooling Scale (mTDS). Den primära analyspopulationen ändrades till att enbart omfatta patienter som var 3–16 år, vilket gav 19 patienter i gruppen glykopyrrolat oral lösning och 17 i placebogruppen. Svarsfrekvensen definierades som förbättring med minst 3 poäng i modifierad Teacher's Drooling Scale (mTDS).

| Svarsfrekvens vid vecka 8 | Förbättring med minst 3 poäng i mTDS | Genomsnittliga förbättringar i mTDS           |
|---------------------------|--------------------------------------|---|
| Glykopyrtronium           | 14 av 19 patienter (73,7 %)          | 3,94 poäng<br>(SD: 1,95; 95 %; KI: 2,97–4,91) |
| Placebo                   | 3 av 17 patienter (17,6%)            | 0,71 poäng<br>(SD: 2,14; 95 % KI: -0,43–1,84) |
| p-värde                   | p = 0,0011                           | p <0,0001                                     |

Dessutom ansåg 84 % av läkarna och 100 % av föräldrarna/vårdgivarna att glykopyrrolat var av värde jämfört med 41 % respektive 56 % för placebo ( $p \leq 0,014$ ). De mest förekommande rapporterade behandlingsrelaterade oönskade händelserna (glykopyrrolat mot placebo) var muntorrhet, förstoppning, kräkningar och nästäppa.

Glykopyrtroniums säkerhet och effekt har studerats i en öppen studie utan kontrollgrupp under en 24-veckorsperiod hos barn i åldern 3 till 18 år. Vid besöket vecka 24/utgångsbesöket hade 52,3 % (95 % konfidensintervall 43,7–60,9) av patienterna (n=130) en minskning av mTDS från baseline på minst tre poäng och klassificerades som svarande på behandling med oral glykopyrrolatlösning. Profilen över oönskade händelser överensstämde med den som sågs med antikolinergika (se avsnitt 4.4 och 4.8).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Glykopyrtroniumabsorberas dåligt i mag- och tarmkanalen. Oral glykopyrtronium har låg oral biotillgänglighet; i genomsnitt 3 % återfinns i plasma.

Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet av glykopyrtronium vid jämförelse av en 50 mikrogram/kg oral engångsdos och en 5 mikrogram/kg intravenös engångsdos var låg, med cirka 3 % (intervall 1,3–13,3 %) hos barn i åldern 7–14 år som genomgick intraokulär kirurgi (n = 6), på grund av läkemedlets låga fettlöslighet. Data från fåtalig farmakokinetisk provtagning hos barn tyder på dosproportionell farmakokinetik.

Oralt glykopyrtronium producerar låga plasmakoncentrationer ( $C_{max}$  0,318  $\pm$  0,190 ng/ml) som varar i upp till 12 timmar.

Födoeffektdata indikerade att genomsnittligt  $C_{max}$  vid efter intag av feta måltider var ca 74 % lägre än  $C_{max}$  som observerats i fastande tillstånd (se avsnitt 4.4).

Biotillgängligheten av oralt glykopyrtronium hos barn låg mellan den hos vuxna i fastande och icke-fastande tillstånd. Samtidig administrering med mat leder till en uttalad sänkning i systemisk exponering för glykopyrtronium.

### Distribution

Hos vuxna distribuerades glykopyrtronium snabbt efter en 6 mikrog/kg intravenös engångsdos; halveringstiden för distribution var  $2,2 \pm 1,3$  minuter. Efter administrering av  $^3\text{H}$ -märkt glykopyrtronium försvann över 90 % av radiomärkningen från plasma på 5 minuter, och nästan 100 % inom 30 minuter, vilket återspeglar en snabb distribution. Analyser av farmakokinetiska populationsdata från friska vuxna och barn med cerebral pares-associerad kroniskt måttligt till svårt dreglande som fick glykopyrtronium (ej specificerad administreringsväg och dos) visade ingen linjär farmakokinetik av läkemedlet.

Distributionsvolymen på  $0,64 \pm 0,29$  l/kg hos vuxna liknar den för totalt kroppsvatten. Distributionsvolymen är något högre i den pediatrika populationen, i intervallet 1,31 till 1,83 l/kg.

Glykopyrtroniums farmakokinetik har visat sig vara näst intill oberoende av ålder hos barn i åldersintervallet 0,19–14 år som fick en 5 mikrog/kg intravenös engångsdos. Hos de flesta pediatrika patienter rapporteras tidsdiagram av glykopyrtronium i plasma att uppvisa en triexponentiell kurva; vuxna uppvisar i allmänhet en biexponentiell kurva. Måttliga förändringar av distributionsvolym (V<sub>ss</sub>) och clearance (Cl) har setts hos barn mellan 1 och 3 år, vilket gav en statistiskt signifikant kortare halveringstid för eliminering ( $t_{1/2}$ , z) än den som sågs hos yngre grupper (<1 år;  $p = 0,037$ ) eller äldre grupper (>3 år;  $p = 0,042$ ).

I en studie av friska vuxna resulterade en 2 000 mikrog engångsdos av glykopyrtronium i ett AUC på 2,39 mikrog.h/l (fastande). Ett AUC<sub>0-6 h</sub> på 8,64 mikrog.h/l sågs efter 6 mikrog/kg intravenöst glykopyrtronium.

Baserat på teoretiska fysikalisk-kemiska överväganden skulle den kvartära ammoniumföreningen glykopyrtronium förväntas ha låg central biotillgänglighet; inget glykopyrtronium detekterades i cerebrospinalvätskan hos sövda kirurgipatienter eller patienter som genomgick kejsarsnitt efter en 6–8 mikrog/kg intravenös dos. I den pediatrika populationen har 5 mikrog/kg intravenöst glykopyrtronium låg central biotillgänglighet, förutom där blod-hjärnbarriären var påverkad (t.ex. en shuntinfektion).

### Metabolism

Hos vuxna patienter som genomgick kirurgi för kolelitiasis och som fick en enstaka intravenös dos tritierat glykopyrtronium, utsöndrades ca 85 % av den totala radioaktiviteten med urinen och < 5 % fanns kvar i T-slangdränage av galla. I både urin och galla motsvarade > 80 % av radioaktiviteten oförändrat läkemedel. Dessa data tyder på att en liten del av intravenöst glykopyrtronium utsöndras som en eller flera metaboliter.

### Eliminering

En studie där intravenöst  $^3\text{H}$ -glykopyrtronium användes på människor visar att mer än 90 % försvann från serum på 5 minuter, och nästan 100 % på 30 minuter. Radioaktivitet i urinen var som högst de första 3 timmarna och 85 % utsöndrades i urinen inom 48 timmar. Kromatografi på papper visade att 80 % av radioaktiviteten i galla och urin motsvarande oförändrat glykopyrtronium. Efter oral administrering i möss utsöndrades 7,6 % i urinen och ca 79 % i avföringen.

Primär elimineringsväg för glykopyrtronium är via renal utsöndring, i huvudsak som oförändrat läkemedel. Ca 65 % av en intravenös dos utsöndrades inom de första 24 timmarna. En liten del (~5 %) elimineras i gallan.

Halveringstiden för eliminering av glykopyrtronium verkar vara beroende av administreringsvägen, dvs.  $0,83 \pm 0,27$  timmar efter intravenös administrering, 75 minuter efter intramuskulär administrering och ca 2,5–4 timmar efter oral (lösning) administrering, även om detta återigen var högst varierande.

Att de sista två halveringstiderna, särskilt den för oral administrering, är längre än den för intravenös administrering återspeglar troligen glykopyrroniums komplexa absorption och distribution genom varje administreringsväg. Det är möjligt att förlängd absorption efter oral administrering innebär en snabbare eliminering än absorption (kallas flip-flop-kinetik, kännetecknat av  $K_a < K_e$ ).

Totalt kroppsclearance av läkemedlet efter en intravenös dos är relativt högt på mellan  $0,54 \pm 0,14$  l/h/kg och  $1,14 \pm 0,31$  l/h/kg. Eftersom detta överskrider den glomerulära filtrationshastigheten och över 50 % av dosen verkar utsöndras oförändrad i urinen, är det troligt att den renala elimineringen av glykopyrronium involverar både glomerulär filtration och proximal tubulär sekretion genom basutsöndringsmekanismen.

En genomsnittlig ökning av total systemisk exponering (AUC<sub>last</sub>) på upp till 1,4 gånger sågs hos vuxna patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) och upp till 2,2 gånger hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt (uppskattad  $GFR < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En dosminskning på 30 % (se tabell 2) krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Glykopyrronium är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka glykopyrroniums farmakokinetik, eftersom största delen av läkemedlet elimineras via njurarna.

Baseline-egenskaper (ålder, vikt, kön och etnicitet) påverkar inte glykopyrroniums farmakokinetik.

Glykopyrronium har låg penetrationsförmåga genom blod-hjärnbarriären. Glykopyrronium passerar till viss del livmodern, och det är inte känt om det distribueras i mjölken.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska studier har inte genomförts för glykopyrronium oral lösning.

Begränsad icke-kliniska data från litteratur visar inte på några särskilda risker för människa, baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad dos, genotoxicitet, karcinogenicitet eller reproduktiv toxicitet och utvecklingstoxicitet.

Kronisk oral administrering av glykopyrronium i doser om 4, 16 och 64 mg/kg i upp till 27 veckor på hundar resulterade i mydriasis, cykloplegia, xerostomi, emesis, tillfälligt tårflöde, skleral injektion och rinorré.

Inga studier på juvenila djur har gjorts med glykopyrronium. Risker för den pediatrika populationen kan inte uteslutas.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glycerol  
Sorbitol (E420)  
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)  
Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)  
Citronsyra (E330)  
Trinatriumcitratdihydrat (E331)

Jordgubbssmak:  
Smakämnen  
Maltodextrin  
Akaciagummi (E414)



Triacetin (E1518)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej tillämpligt.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Efter att produkten har öppnats kan den förvaras i 28 dagar i maximalt 25 °C. Hållbarhet vid förvaring under andra förhållanden är användarens ansvar.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalflaska. Förvara flaskan i originalkartong. Ljuskänslig.

Se avsnitt 6.3 för information om hur en öppnad produkt ska förvaras.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bärnstensfärgad 150 ml-glasflaska av typ III med barnskyddande skruvlock i HDPE/PP-plast.

Varje 150 ml-flaska levereras i en kartong med en 15 ml graderad oral doseringsspruta i LDPE-plast och en sprutadapter i PE-plast för att säkerställa korrekt dosering.

Rybrila finns också i multipelförpackningar om 2 x 150 ml, 3 x 150 ml, 4 x 150 ml och 5 x 150 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Om Rybrila ges genom en matningssond, ska sonden spolas med 20 ml vatten efter att läkemedlet har administrerats.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37559

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.09.2021