

Rybrila 160 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rybrila 160 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 200 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.), entsprechend 160 Mikrogramm Glycopyrronium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung 250 mg Sorbitol-Lösung 70 % (nichtkristallisierend) (Ph. Eur.) (E 420), 1,89 mg Natrium-methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219), 0,18 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 217)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Flüssigkeit mit Erdbeergeschmack.

Der pH-Wert der Lösung zum Einnehmen liegt zwischen 3,5 und 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rybrila wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Rybrila sollte von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen haben.

Dosierung

Es wird empfohlen Rybrila mit Unterbrechungen jeweils kurzzeitig anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Dosis muss mit der in der Packung enthaltenen skalierten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen abgemessen und verabreicht werden.

Das Dosierungsschema von Rybrila richtet sich nach dem Körpergewicht des Kindes. Es sollte mit 16 Mikrogramm/kg Körpergewicht pro Dosis (entspricht 20 Mikrogramm/kg Glycopyrroniumbromid pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden. Die Dosis sollte basierend auf dem therapeutischen Ansprechen und Nebenwirkungen in Schritten von 16 Mikrogramm/kg alle fünf bis sieben Tage erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4 Anticholinerge Wirkungen). Die Dosistitration sollte fortgesetzt werden, bis sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen die Waage halten. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 80 Mikrogramm/kg Körpergewicht Glycopyrronium oder 15 ml dreimal täglich erfolgen, wobei die kleinere Dosis maßgeblich ist. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen beurteilen zu

können, bis eine akzeptable Erhaltungsdosis gefunden wurde. Einzelheiten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In der vierwöchigen Titrationsphase kann die Dosis wie vorgegeben erhöht werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die anticholinergen unerwünschten Wirkungen tolerierbar bleiben. Vor jeder Dosiserhöhung muss die Toleranz der bestehenden Dosis mit der Pflegeperson besprochen werden. Wenn bei der Steigerung der Dosis eine bekannte anticholinerge Nebenwirkung auftritt, sollte die Dosis wieder auf die vorherige niedrige Dosis gesenkt und die Nebenwirkung beobachtet werden. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Jüngere Kinder können Nebenwirkungen gegenüber empfindlicher sein. Dies sollte bei einer Dosisanpassung berücksichtigt werden.

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche – Kinder unter 3 Jahren

Rybrila wird für Kinder unter 3 Jahren nicht empfohlen.

Erwachsene

Zur Anwendung von Glycopyrronium bei Erwachsenen mit krankhaft gesteigertem Speichelfluss liegen nur begrenzte Daten vor.

Ältere Menschen

Rybrila ist nur zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen angezeigt. Ältere Men-

schen haben eine längere Eliminationshalbwertszeit und eine verringerte Wirkstoff-Clearance. Darüber hinaus liegen nur wenige Daten vor, die für diese Patientengruppe die Wirksamkeit bei kurzzeitiger Anwendung belegen. Daher sollte Rybrila bei Patienten über 65 Jahren nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Glycopyrronium wird aus dem Körperkreislauf vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, so dass nicht davon auszugehen ist, dass eine Leberfunktionsstörung zu einer Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium führt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist die Ausscheidung von Glycopyrronium stark beeinträchtigt, daher sollte die Dosis um 30 % reduziert werden (siehe Tabelle 2). Das Arzneimittel ist bei schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle 2

Einnahme mit Nahrungsmitteln

Fettreiche Nahrungsmittel sollten vermieden werden. Bei Einnahme kurz nach einer Mahlzeit verringert fettreiche Nahrung die orale Bioverfügbarkeit von Glycopyrronium. Daher sollte die Gabe wenigstens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen. Ist aufgrund der speziellen Bedürfnisse des Patienten eine gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erforderlich, sollte

Tabelle 1: Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren

Gewicht kg	Dosisstufe 1 (~ 16 µg/kg)*	Dosisstufe 2 (~ 32 µg/kg)*	Dosisstufe 3 (~ 48 µg/kg)*	Dosisstufe 4 (~ 64 µg/kg)*	Dosisstufe 5 (~ 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

* bezieht sich auf µg/kg Glycopyrronium

Tabelle 2: Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen

Gewicht kg	Dosis Stufe 1 (~ 11,2 µg/kg)*	Dosis Stufe 2 (~ 22,4 µg/kg)*	Dosis Stufe 3 (~ 33,6 µg/kg)*	Dosis Stufe 4 (~ 44,8 µg/kg)*	Dosis Stufe 5 (~ 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

* bezieht sich auf µg/kg Glycopyrronium

¹ Maximale Einzeldosis in diesem Gewichtsbereich

Rybrila 160 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen

die Einnahme des Arzneimittels immer während der Mahlzeiten erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Es sind andere Glycopyrronium-haltige Arzneimittel in anderen Stärken erhältlich. Ein Wechsel zwischen diesen Arzneimitteln ohne Dosisanpassung kann zu Überdosierung und damit zu anticholinergem Toxizität führen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Zum Einnehmen und zur Verabreichung über eine nasoenterale Sonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG).

Die richtige Menge Rybrila muss mit der in der Packung enthaltenen skalierten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen abgemessen und verabreicht werden.

Nasoenterale Sonden und PEG-Sonden müssen unmittelbar nach Einbringen des Arzneimittels mit 20 ml Wasser gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Anwendung

Führen Sie den Flaschenadapter in den Hals der Flasche ein. Führen Sie das Ende der Applikationsspritze in den Spritzenadapter ein und überprüfen Sie, ob sie sicher sitzt. Drehen Sie die Flasche um. Ziehen Sie vorsichtig den Kolben bis zur korrekten Füllmenge (die korrekte Dosis entnehmen Sie der Tabelle 1). Drehen Sie die Flasche wieder in die aufrechte Stellung. Entfernen Sie die Applikationsspritze. Platzieren Sie die Applikationsspritze in dem Mund des Kindes und drücken Sie langsam den Kolben, um das Arzneimittel vorsichtig abzugeben. Wenn das Arzneimittel durch eine Ernährungs-sonde gegeben wird, spülen Sie die Sonde mit 20 ml Wasser nachdem Sie das Arzneimittel gegeben haben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Wie bei anderen Muscarinrezeptor-Antagonisten:

- Engwinkelglaukom;
- Myasthenia gravis (quartäre Ammoniumkomplexe wirken in hohen Dosierungen nachweislich als Antagonisten an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren motorischer Endplatten);
- Pylorusstenose;
- Paralytischer Ileus;
- Harnverhalt;
- Schwere Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1.73 m², einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2);
- Darmverschluss;
- Kaliumchlorid in festen, oralen Darreichungsformen (siehe Abschnitt 4.5);
- Anticholinergika (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anticholinerge Wirkungen

Anticholinerge Wirkungen wie Harnverhalt, Verstopfung und Überwärmung durch Inhibition des Schwitzens sind dosisabhängig. Überwachung durch Ärzte und Pflegeper-

sonen ist erforderlich, wobei die folgenden Anweisungen zu befolgen sind:

Vorgehen bei schwerwiegenden anticholinergen Nebenwirkungen

In folgenden Situationen sollte die Pflegeperson die Behandlung abbrechen und den verordnenden Arzt zurate ziehen:

- Verstopfung
- Harnverhalt
- Pneumonie
- Allergische Reaktionen
- Fieber
- Sehr heißes Wetter
- Verhaltensänderungen

Nach Beurteilung der Nebenwirkung entscheidet der verordnende Arzt, ob die Behandlung dauerhaft abbrechen ist oder mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden kann.

Bei Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit, Colitis ulcerosa und vorbestehender Obstipation sollte Rybrila mit Vorsicht angewendet werden.

Rybrila sollte aufgrund einer möglichen Zunahme von Herzfrequenz, Blutdruck und Rhythmusstörungen infolge seiner Anwendung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Erkrankungen, die mit Tachykardie einhergehen (darunter Thyreotoxikose, Herzinsuffizienz, Herzoperationen), mit Vorsicht angewendet werden.

Rybrila kann zu Herzrhythmusstörungen führen und sollte somit bei Patienten, die eine Inhalationsnarkose bekommen, mit Vorsicht angewendet werden.

Diarrhö kann insbesondere bei Patienten mit Ileostomie oder Colostomie ein Frühsymptom eines partiellen Darmverschlusses sein. In diesem Fall ist eine Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht angebracht und kann gesundheitsschädlich sein.

Patienten mit einer erhöhten Körpertemperatur müssen engmaschig beobachtet werden, da Rybrila die Schweißproduktion hemmt. Wenn die Umgebungstemperatur hoch ist, kann dieses Arzneimittel Hitzeerschöpfung (Fieber und Hitzschlag aufgrund verminderter Schweißbildung) verursachen.

Urämische Patienten dürfen aufgrund der verlängerten renalen Eliminationszeit keine hohen oder wiederholten Dosen von Rybrila erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht nehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219) und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 217).

Diese können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro maximale Dosis, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

Kinder und Jugendliche – Kinder unter 3 Jahren

Die Einnahme von Rybrila wird für Kinder unter 3 Jahren nicht empfohlen.

Fehlende Daten zur Langzeitsicherheit

Für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen liegen keine Daten zur Sicherheit vor. Angesichts der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und der Unsicherheit bezüglich der Langzeitanwendung des Arzneimittels, sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Wenn eine dauerhafte Behandlung erforderlich ist (z. B. in einer palliativen Situation) oder die Behandlung mit Unterbrechungen wiederholt wird (z. B. in einer nicht-palliativen Situation zur Behandlung einer chronischen Erkrankung), sollten Nutzen und Risiken sorgfältig von Fall zu Fall gegeneinander abgewogen werden. Darüber hinaus ist die Behandlung engmaschig zu überwachen.

Leichte oder mittelschwere Sialorrhö

Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit eines Nutzens und des bekannten Nebenwirkungsprofils sollte Rybrila bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Sialorrhö nicht angewendet werden.

Zähne

Da sich bei vermindertem Speichelfluss das Risiko für Erkrankungen der Mundhöhle und des Zahnfleisches erhöhen kann, müssen die Patienten täglich adäquate Mundhygiene erhalten und sich regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchungen unterziehen.

Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS)

In klinischen Studien wurde über eine Zunahme von ZNS-Wirkungen berichtet, darunter: Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Stimmungsschwankungen, Gefühlsausbrüche oder explosives Verhalten, übermäßige Empfindlichkeit, Ernsthaftigkeit oder Traurigkeit, häufiges Weinen und Ängstlichkeit.

Verhaltensänderungen sollten beobachtet werden.

Als quartäre Ammoniumverbindung kann Glycopyrronium nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passieren, wobei allerdings über das Ausmaß des Übergangs nichts bekannt ist. Bei Kindern mit einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, z. B. einem intraventrikulären Shunt, einem Gehirntumor oder Enzephalitis, ist Vorsicht geboten.

Wachstum und Entwicklung

Es liegen keine Untersuchungen zur Wirkung von Glycopyrronium auf das Fortpflanzungssystem vor.

Klinische Studien zeigen zwar keine kurz- oder langfristigen Auswirkungen von Glycopyrronium auf die Entwicklung des Nervensystems oder das Wachstum, es sind jedoch keine Studien durchgeführt worden, die sich speziell mit diesen Themen beschäftigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Gegenanzeigen für eine gleichzeitige Anwendung

Eine gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

- **Festes, oral angewendetes Kaliumchlorid**
Glycopyrronium kann das mit festen oralen Formulierungen von Kaliumchlorid verbundene Risiko einer Schädigung des oberen Gastrointestinaltrakts erhöhen. Der Grund dafür ist eine erhöhte gastrointestinale Transitzeit, die die Bildung hoher lokaler Konzentrationen von Kaliumionen begünstigt. Es ist ein Zusammenhang mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts sowie Dünndarmgeschwüren, Stenose, Perforation und Verschluss beobachtet worden.

- **Anticholinergika**
Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika kann das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen. Anticholinergika können die gastrointestinale Resorption von anderen oral angewendeten Anticholinergika sowie das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen.

Eine gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen, einschließlich Dosisanpassung

Eine gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln sollte mit Vorsicht erfolgen:

Spasmolytika:

Glycopyrronium kann den pharmakologischen Wirkungen von gastrointestinally prokinetischen Wirkstoffen wie Domperidon und Metoclopramid entgegenwirken.

Sedierende Antihistaminika

Sedierende Antihistaminika können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder Antihistaminika kann erforderlich sein.

Neuroleptika/Antipsychotika:

Die Wirkungen von Wirkstoffen wie Phenothiazinen, Clozapin und Haloperidol können verstärkt werden. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der Neuroleptika/Antipsychotika kann erforderlich sein.

Skelettmuskelreaktionen

Die Anwendung von Anticholinergika nach Anwendung von Botulinumtoxin kann systemische anticholinerge Wirkungen potenzieren.

Trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer

Trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der trizyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmer kann erforderlich sein.

Opioide

Wirkstoffe wie Pethidin oder Codein können zu additiven Nebenwirkungen im Zentralnervensystem und im Gastrointestinaltrakt führen und das Risiko einer schweren Obstipation oder eines paralytischen Darmverschlusses und einer ZNS-Depression erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten Patienten auf eine möglicherweise übermäßige oder verlängerte ZNS-Depression oder Obstipation hin beobachtet werden.

Kortikosteroide

Bei Anwendung von topischen, inhalativen, oralen oder intravenösen Steroiden kann sich ein Steroid-induziertes Glaukom entwickeln. Die gleichzeitige Anwendung mit Glycopyrronium kann über einen Eng- oder Weitwin-

kelmechanismus zu erhöhtem Augeninnendruck führen.

Topiramat

Glycopyrronium kann die Oligohidrose und Hyperthermie, die mit der Anwendung von Topiramat verbunden ist, verstärken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

Sonstiges

Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften (z. B. Antihistaminika und Antidepressiva) können kumulative parasympatholytische Wirkungen, wie z. B. Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation und Verwirrtheit auslösen sowie zu einem erhöhten Risiko eines anticholinergen Intoxikationssyndroms führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Glycopyrronium bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Rybrila während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Glycopyrronium / Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Rybrila zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zu den Wirkungen von Rybrila auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität bei klinisch relevanten Expositionen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rybrila kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen, da es Schwindel und verschwommenes Sehen hervorrufen kann.

In diesem Fall sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass er während der Einnahme dieses Arzneimittels keine Tätigkeiten ausüben darf, die seine geistige Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. das Führen eines Kraftfahrzeugs oder anderer Maschinen oder die Verrichtung gefährlicher Arbeiten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Glycopyrronium können aufgrund seiner bekannten pharmakodynamischen anticholinergen Wirkungen folgende Nebenwirkungen auftreten: Mundtrockenheit, Verminderung der gastrointes-

tinalen Motilität, Miktionsstörungen, erhöhte Körpertemperatur und verringerte Schweißproduktion.

Weitere Nebenwirkungen, die durch anticholinerge Arzneimittel hervorgerufen werden, sind Schluckbeschwerden, Sprachschwierigkeiten, Durst, Obstipation, transiente Bradykardie (gefolgt von Tachykardie, Palpitationen und Arrhythmien), verringerte Bronchialsekretion, Harndrang und Harnverhalt, Erweiterung der Pupillen (Mydriasis) mit Verlust der Akkommodation, Photophobie, Hautrötung und Hauttrockenheit.

Weitere, weniger häufig auftretende Nebenwirkungen sind Verwirrtheit (insbesondere bei älteren Menschen), Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Schwindel und Engwinkelglaukom.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten bei der Behandlung mit Glycopyrronium auftretenden Nebenwirkungen beruhen auf dessen anticholinergen Eigenschaften, z. B. Mundtrockenheit (13 %), Obstipation (16 %), Diarrhö (9,4 %), verstopfte Nase (8,4 %), Erbrechen (11,4 %), Harnverhalt (5,4 %).

Atemwegsbezogene Nebenwirkungen wie Infekte der oberen Atemwege und Pneumonie wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Daten zur Langzeitbehandlung liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse aus veröffentlichten Studien mit Glycopyrronium sind nachfolgend tabellarisch zusammengefasst. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig: (> 1/10); Häufig: (> 1/100, < 1/10); Gelegentlich: (> 1/1.000, < 1/100); Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Da Glycopyrronium eine quartäre Ammoniumverbindung ist, werden bei Überdosierung eher periphere als zentrale Nebenwirkungen hervorgerufen. Eine Überdosierung kann theoretisch durch eine neuromuskuläre Blockade zu Curare-ähnlichen Wirkungen führen, die mit Muskelschwäche oder einer Paralyse einhergehen. Darüber hinaus ist das Risiko für das Auftreten anticholinergischer Nebenwirkungen erhöht.

Bei einer Überdosierung erfolgt eine symptomatische Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen.

Rybrila 160 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Selten	Unbekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion	
Erkrankungen des Nervensystems			Epileptischer Anfall (Verschlechterung), Schwindel, Insomnie	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen		Pseudoobstruktion, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Ösophageale, Candidose, Halitosis	Übelkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie		Infektion der oberen Atemwege, Mittelohrentzündung, Streptokokkenangina, Infektionen der Harnwege
Psychiatrische Erkrankungen	Verhaltensänderungen ²			
Augenerkrankungen			Nystagmus	Mydriasis, verschwommenes Sehen, Engwinkelglaukom, Photophobie, Augentrockenheit
Herzerkrankungen	Hitzegefühl			Angioödem, transiente Bradykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Verstopfte Nase, verringerte Bronchialsekrete			Nasenbluten, Sinusitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Nesselsucht	Ausschlag, Hauttrockenheit, verminderte Schweißbildung
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Harnverhalt	Harndrang	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	Dehydration, Durst	

¹ Häufigkeitsangaben aus gepoolten Daten folgender veröffentlichter Studien: doppelblinde, placebokontrollierte Studien Mier et al. und Zeller et al. 2012a, ein retrospektiver Reviewartikel Bachrach et al., und drei Open-label-Studien Zeller et al. 2012b, Stern und Blasco et al. mit insgesamt 297 Patienten mit Glycopyrronium-Exposition.

² Verhaltensänderungen wie Agitiertheit, Benommenheit, Ruhelosigkeit, Hyperaktivität, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Wutanfälle, explosives Verhalten, Überempfindlichkeit, Ernsthaftigkeit, Traurigkeit, häufiges Weinen und Ängstlichkeit.

- Magenspülung, Abführmittel und/oder Einläufe zur Verhinderung der weiteren Resorption.
- Cholinesterase-Hemmer, wie Neostigmin, zur Behandlung peripherer anticholinergischer Wirkungen (Mydriasis, Mundtrockenheit usw.). Kinder sollten entsprechend geringe Dosen erhalten. Intravenöse Anwendung von vasokonstriktorisches Substanzen (wie Nor-epinephrin, Metaraminol) und unterstützende Maßnahmen zur Behandlung der Hypotonie.

Eine Atemdepression wird mit Sauerstoff, einem Atemstimulans, wie Doxapram i.v., und künstlicher Beatmung behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Synthetische Anticholinergika, quartäre Ammonium-Verbindungen
ATC-Code: A03AB02

Wirkmechanismus

Glycopyrronium ist ein Anticholinergikum aus der Gruppe quartärer Ammoniumverbindungen mit peripheren Wirkungen, die denen von Atropin ähneln.

Anticholinergika sind kompetitive Inhibitoren der Wirkung von Acetylcholin an den Muskarinrezeptoren an autonomen Effektorstellen, die von parasympathischen (cholinergen postganglionären) Nervenfasern innerviert werden. Sie hemmen auch die Wirkung von Acetylcholin an glatten Muskeln bei fehlender cholinergischer Innervation.

Die Salivation wird primär durch die parasympathische Innervation der Speicheldrüsen gesteuert. Glycopyrronium inhibiert kompetitiv die cholinergen Muskarinrezeptoren in den Speicheldrüsen und anderen peripheren Geweben und verringert so indirekt die Salivationsrate. Glycopyrronium hat nur eine geringe Wirkung auf cholinerge Stimuli an nicotinergen Acetylcholinrezeptoren, auf Strukturen, die von postganglionären cholinergen Neuronen innerviert werden, und auf glatte Muskeln, die auf Acetylcholin ansprechen, aber keine cholinerge Innervation aufweisen.

Periphere anticholinerge Wirkungen, die mit steigender Dosis auftreten, sind: Abnahme der Sekretproduktion durch die Speicheldrüsen, die Bronchien und die Schweißdrüsen; Erweiterung der Pupillen (Mydriasis) und Akkomodationslähmung (Zykloplegie); Erhöhung der Herzfrequenz; Miktionshemmung; Herabsetzung des Tonus im Gastrointestinaltrakt und Inhibition der Magensauresekretion.

Placebokontrollierte Wirksamkeitsdaten liegen für Patienten vor, die 8 Wochen lang behandelt wurden. Für eine Behandlungsdauer von mehr als 8 Wochen liegen keine Placebo- oder Verum-kontrollierten Daten vor.

Zeller et al. 2012a prüften die Wirksamkeit von Glycopyrroniumbromid Lösung zum Einnehmen (160 Mikrogramm/ml) zur Kontrolle von übermäßigem Speichelabfluss im Zusammenhang mit Zerebralaparese und anderen neurologischen Störungen. 38 Patienten im Alter von 3–23 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 12,2 kg und schwerer Sialorrhö (Kleidung feucht an 5–7 Tagen/Woche) wurden zu einer achtwöchigen Behandlung mit 20–100 µg/kg (nicht mehr als 3 mg insgesamt) Glycopyrronium (n = 20) dreimal täglich oder zu einer Behandlung mit

einem entsprechenden Placebo ($n = 18$) randomisiert. In den ersten vier Wochen wurde eine individuelle Dosistitration in festen Schritten abhängig vom Ansprechen durchgeführt, auf die eine vierwöchige Erhaltungphase folgte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Ansprechrate, definiert als der Prozentsatz der Patienten, bei dem eine Verbesserung um mindestens drei Punkte auf der modifizierten Teacher's Drooling Scale (mTDS) erreicht wurde. Die primäre Analysepopulation wurde revidiert und auf Patienten mit einem Alter von 3–16 Jahren eingeschränkt, woraufhin die Gruppe mit Glycopyrronium Lösung zum Einnehmen 19 und die Placebo-Gruppe 17 Patienten umfasste. Die Ansprechrate war definiert als Patienten mit einer Verbesserung um mindestens drei Punkte auf der modifizierten Teacher's Drooling Scale (mTDS).

Siehe Tabelle

Darüber hinaus erachteten 84 % der Ärzte und 100 % der Eltern/Pflegepersonen Glycopyrronium als wirksam im Vergleich zu 41 % bzw. 56 % im Fall von Placebo ($p \leq 0,014$). Die am häufigsten angegebenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (Glycopyrronium vs. Placebo) waren Mundtrockenheit, Obstipation, Erbrechen und nasale Kongestion.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glycopyrronium wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen in einer offenen Studie ohne Kontrollgruppe an Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren untersucht. Beim Termin in Woche 24 bzw. Studienende war bei 52,3 % (95 %-Konfidenzintervall 43,7–60,9) der Patienten ($n = 130$) eine Verringerung um mindestens 3 Punkte auf der mTDS gegenüber dem Ausgangswert eingetreten. Diese Patienten wurden als Responder bezüglich der Behandlung mit Glycopyrronium Lösung zum Einnehmen klassifiziert. Das Nebenwirkungsprofil entsprach demjenigen, das bei Anticholinergika beobachtet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

5.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

Resorption

Glycopyrronium wird im Magen-Darm-Trakt kaum absorbiert. Oral angewendetes Glycopyrronium hat eine geringe orale Bioverfügbarkeit. Im Durchschnitt finden sich im Plasma 3 %.

Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Glycopyrronium bei Vergleich einer oralen Einzeldosis von 50 µg/kg und einer intravenösen Einzeldosis von 5 µg/kg bei Kindern im Alter von 7–14 Jahren, die sich einer intraokularen Operation unterzogen ($n = 6$), war mit etwa 3 % (Spanne 1,3–13,3 %) niedrig, was auf die geringe Fettlöslichkeit des Arzneimittels zurückzuführen ist.

Daten aus wenigen PK-Tests an Kindern weisen auf eine dosisproportionale Pharmakokinetik hin.

Oral angewendetes Glycopyrronium führt zu niedrigen Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$ 0,318 ± 0,190 ng/ml), die bis zu 12 Stunden lang anhalten.

Daten zum Einfluss einer Nahrungsaufnahme weisen darauf hin, dass $C_{\max}$ nach einer fett-

Ansprechrate nach 8 Wochen	Verbesserung um mindestens drei Punkte auf der mTDS	Mittlere Verbesserung auf der mTDS
Glycopyrronium	14 von 19 Patienten (73,7 %)	3,94 Punkte (SD: 1,95; 95 %; CI: 2,97–4,91)
Placebo	3 von 17 Patienten (17,6 %)	0,71 Punkte (SD: 2,14; 95 % CI: –0,43–1,84)
p-Wert	$p = 0,0011$	$p < 0,0001$

reichen Mahlzeit ungefähr 74 % niedriger ist als nach Einnahme auf nüchternen Magen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Glycopyrronium bei Kindern lag zwischen der Bioverfügbarkeit bei Erwachsenen unter nüchternen und nüchternen Bedingungen. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung führt zu einer deutlichen Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium.

Verteilung

Bei Erwachsenen erfolgte nach einer intravenösen Einzeldosis von 6 µg/kg eine rasche Verteilung; die Verteilungshalbwertszeit betrug $2,2 \pm 1,3$ Minuten. Nach Anwendung von mit ^3H -markiertem Glycopyrronium waren nach 5 Minuten mehr als 90 % der Radioaktivität und nach 30 Minuten nahezu 100 % nicht mehr im Plasma nachweisbar, was die rasche Verteilung widerspiegelt. Die Analyse populationspharmakokinetischer Daten von gesunden Erwachsenen und Kindern mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Sialorrhö im Zusammenhang mit einer Zerebralparese, die Glycopyrronium erhielten (Art der Anwendung und Dosen nicht angegeben), zeigte keine lineare Pharmakokinetik für das Arzneimittel.

Das Verteilungsvolumen von $0,64 \pm 0,29$ l/kg bei Erwachsenen entspricht in etwa dem gesamten Körperwasservolumen. Das Verteilungsvolumen ist bei Kindern und Jugendlichen etwas höher und liegt im Bereich zwischen 1,31 und 1,83 l/kg.

Es wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Glycopyrronium bei Kindern im Alter von 0,19–14 Jahren, die eine intravenöse Einzeldosis von 5 µg/kg erhielten, im Wesentlichen unabhängig vom Alter war. Bei den meisten Kindern und Jugendlichen ergab die Auftragung des Plasma-Glycopyrronium gegen die Zeit eine triexponentielle Kurve. Bei Erwachsenen ist die Kurve meist biexponentiell. Bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren wurden leichte Veränderungen bezüglich des Verteilungsvolumens (V_{ss}) und der Clearance (Cl) beobachtet, die zu einer statistisch signifikant kürzeren Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$, z) als bei jüngeren (< 1 Jahr; $p = 0,037$) oder älteren (> 3 Jahre; $p = 0,042$) Patienten führte.

In einer Studie an gesunden Erwachsenen ergab eine Einzeldosis von 2.000 µg Glycopyrronium eine AUC von 2,39 µg·h/l (nüchtern). Eine $AUC_{0-6\text{h}}$ von 8,64 µg·h/l wurde nach intravenöser Anwendung von 6 µg/kg Glycopyrronium beobachtet.

Auf der Grundlage theoretischer chemisch-physikalischer Überlegungen ist zu erwarten, dass die quartäre Ammoniumverbindung Glycopyrronium eine geringe zentrale Bio-

verfügbarkeit aufweist. Bei anästhetisierten operierten Patienten oder Patientinnen, die sich einem Kaiserschnitt unterzogen, war nach intravenöser Anwendung von 6–8 µg/kg kein Glycopyrronium im Liquor cerebrospinalis nachweisbar. Bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich bei intravenöser Anwendung von 5 µg/kg Glycopyrronium eine geringe zentrale Bioverfügbarkeit, außer in Fällen, in denen die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigt ist (z. B. bei einer Shunt-Infektion).

Biotransformation

Bei erwachsenen Patienten, die während Gallenstein-Operationen eine i. v. Einzeldosis mit ^3H -markiertem Glycopyrronium erhielten, wurden 85 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden und weniger als 5 % fand sich in der biliären T-Drainage. Sowohl im Urin als auch in der Galle entsprachen über 80 % der Radioaktivität dem unveränderten Wirkstoff. Die Daten lassen darauf schließen, dass ein kleiner Anteil des intravenös angewendeten Glycopyrroniums in Form eines oder mehrerer Metaboliten ausgeschieden wird.

Elimination

In einer Studie an Menschen waren nach Gabe von mit ^3H -markiertem Glycopyrronium nach 5 Minuten über 90 % der Radioaktivität im Serum nachweisbar. Dieser Anteil stieg nach 30 Minuten auf fast 100 % an. Die Radioaktivität im Urin war in den ersten 3 Stunden am höchsten. 85 % der Radioaktivität wurde in 48 Stunden im Urin ausgeschieden. Mittels Papierchromatographie konnte nachgewiesen werden, dass 80 % der in Galle und Urin nachgewiesenen Radioaktivität an unverändertes Glycopyrronium gebunden war. Mäuse schieden nach oraler Gabe 7,6 % im Urin und 79 % im Kot aus.

Glycopyrronium wird primär über die Niere ausgeschieden, zum größten Teil als unveränderte Substanz. Etwa 65 % einer intravenösen Dosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden über die Nieren ausgeschieden. Ein kleiner Teil (~ 5 %) wird über die Galle eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium scheint von der Art der Anwendung abhängig zu sein und beträgt $0,83 \pm 0,27$ Stunden nach intravenöser Anwendung, 75 Minuten nach intramuskulärer Anwendung und etwa 2,5–4 Stunden nach oraler Anwendung (Lösung), obwohl die Werte stark schwankten. Dass die letzteren beiden Halbwertszeiten, insbesondere die für die orale Anwendung, länger sind als die bei intravenöser Anwendung, spiegelt vermutlich die komplexe Resorption und Verteilung von Glycopyrronium über die einzelnen Arten der Anwendung wider. Möglicherweise führt eine verlängerte Resorption nach oraler Anwendung dazu, dass die Elimination

schneller als die Resorption ist (bekannt als Flip-Flop-Kinetik und charakterisiert ($K_a < K_e$)).

Die Gesamtclearance nach einer intravenösen Dosis ist vergleichsweise hoch und liegt zwischen $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg und $1,14 \pm 0,31$ l/h/kg. Da dies die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt und es scheint, dass mehr als 50 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden werden, ist es wahrscheinlich, dass die renale Elimination von Glycopyrronium sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch Sekretion in den proximalen Tubulus über den Basensekretionsmechanismus erfolgt.

Bei erwachsenen Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) wurde eine mittlere Zunahme bis zum 1,4-Fachen der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) beobachtet, und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) eine bis zu 2,2-fache Zunahme. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Reduktion der Dosis um 30 % erforderlich (siehe Tabelle 2). Glycopyrronium ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

Da der Großteil des Arzneimittels über die Nieren ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Beeinträchtigung der Leberfunktion die Pharmakokinetik von Glycopyrronium beeinflusst.

Die Patientenmerkmale zum Ausgangszeitpunkt (Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Rasse) haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glycopyrronium.

Glycopyrronium kann die Blut-Hirn-Schranke nur schwer passieren. Glycopyrronium kann die Plazenta in begrenztem Ausmaß passieren. Inwiefern ein Übertritt in die Muttermilch stattfindet, ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien wurden für Glycopyrronium Lösung zum Einnehmen nicht durchgeführt.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die begrenzten präklinischen Daten aus der Literatur keine besondere Gefahren für den Menschen erkennen.

Chronische orale Verabreichung von Glycopyrronium in Dosen von 14, 16 und 64 mg/kg über bis zu 27 Wochen bei Hunden führte zu Mydriasis, Zykloplegie, Xerostomie, Erbrechen, gelegentlicher Tränensekretion, Sklereninjektion und Rhinorrhö.

Mit Glycopyrronium wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt. Risiken für Kinder und Jugendliche können nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerin
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.) (E 420)

Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 217)
Citronensäure Monohydrat
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Erdbeer-Aroma (enthält Aromastoffe, Maltodextrin, arabisches Gummi, Triacetin)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch kann das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei maximal 25°C aufbewahrt werden.

Für abweichende Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung ist der Anwender verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalflasche aufbewahren.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune 150 ml Flasche (Glas-Typ III) mit manipulations- und kindersicherem HDPE/PP-Schraubdeckel.

Jede 150 ml Flasche ist in einem Umkarton mit einem Flaschenadapter aus PE und einer skalierten 15 ml Applikationspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus LDPE zum Abmessen der korrekten Dosis verpackt.

Packungen mit 1 × 150 ml und Mehrfachpackungen mit 2 × 150 ml, 3 × 150 ml, 4 × 150 ml und 5 × 150 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wenn Rybrila über eine Sonde gegeben wird, ist die Sonde nach Gabe des Arzneimittels mit 20 ml Wasser zu spülen.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205346.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.10.2021

10. STAND DER INFORMATION

30.05.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt