

Verkeersdeelname: glycopyrronium–cat. 0/II 4908/6984

DRUID = Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines, ICADTS = International Council on Alcohol, Drugs & Traffic Safety, BIVV = Belgisch Instituut voor de Verkeersveiligheid, CBR = Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijze, BAC = Bloedalcohol-concentratie.

Een algemene toelichting op de categorie-indeling die gehanteerd wordt bij DRUID/ ICADTS/ BIVV staat opgenomen in de besliskaart verkeersdeelname

Rijvaardigheidsadviezen		
Bron	Effect	Opmerkingen GIC
ref. 1 DRUID Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 2011	Glycopyrronium A03AB02 : Category 0 = Presumed to be safe or unlikely to produce an effect on fitness to drive. Glycopyrronium R03BB06 (inhalatie) Niet beoordeeld.	Indeling betreft A03AB02 (dus toepassing voor maagdarmkanaal) (waarschijnlijk als parasymphatico-lyticum bij ulcera). Er is geen fact sheet (onderbouwing) van DRUID
ref. 2 SPC Seebri Breezhaler 31-01-2014.	<i>4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen</i> Glycopyrronium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. <i>4.8 Bijwerkingen [Hieronder de bijwerkingen die relevant voor de rijvaardigheid kunnen zijn:]</i> Slapeloosheid, hoofdpijn (frequentie 1-10%). Asthenie, vermoeidheid (frequentie 0,1-1%).	Betreft de inhalatie ‘geen of een verwaarloosbare invloed ‘staat gelijk aan ICADTS-categorie 0
ref. 3 SPC Sianalar 320 microgram/ml drank (glycopyrroniumbromide). 15 september 2016	<i>4.4 [...]Ongewenste voorvallen in het CZS</i> In klinisch onderzoek zijn toegenomen effecten in het centrale zenuwstelsel gemeld, waaronder: prikkelbaarheid; slaperigheid; rusteloosheid; overactiviteit; korte aandachtsspanne; frustratie; stemmingswisselingen; uitbarstingen of explosief gedrag; bovenmatige gevoeligheid; ernst of verdrietigheid; frequente huilbuien; angst. Veranderingen in het gedrag moeten worden gemonitord. Als gevolg van de quaternaire structuur passeert glycopyrronium in beperkte mate de bloed-hersenbarrière, maar in welke mate is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een verzwakte bloed-hersenbarrière, door bijv. een intraventriculaire shunt, een hersentumor of encefalitis. <i>4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen</i> Sianalar heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De anticholinerge effecten van glycopyrronium kunnen wazig zien, duizeligheid en andere effecten veroorzaken die het vermogen van	Betreft de orale vorm. Kanttekening: de gegevens betreffen uitsluitend gebruik door kinderen en jongeren: Specifieke indicatie bij kinderen: “Symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen. ‘matige invloed’ staat gelijk aan ICADTS-categorie-II

	een patiënt om taken waarvoor bepaalde vaardigheden nodig zijn, zoals autorijden, fietsen en machines bedienen, kunnen aantasten. De bijwerkingen nemen toe met de dosis. <i>4.8 Bijwerkingen [Hieronder de bijwerkingen relevant voor de rijvaardigheid:]</i> prikkelbaarheid, (frequentie >10%). agitatie, suf voelen (frequentie 1-10%).	
ref. 4 Robinul tablets and forte (1 mg en 2 mg) FDA label <u>https://www.accessdata.fda.gov/</u> geraadpleegd 13 augustus '18	Adverse Reactions: Anticholinergics produce certain effects, most of which are extensions of their fundamental pharmacological actions. Adverse reactions to anticholinergics in general may include xerostomia; decreased sweating; urinary hesitancy and retention; blurred vision; tachycardia; palpitations; dilatation of the pupil; cycloplegia; increased ocular tension; loss of taste; headaches; nervousness; mental confusion; drowsiness; weakness; dizziness; insomnia; nausea; vomiting; constipation; bloated feeling; impotence; suppression of lactation; severe allergic reaction or drug idiosyncrasies including anaphylaxis, urticaria and other dermal manifestations. Robinul (glycopyrrolate) is chemically a quaternary ammonium compound; hence, its passage across lipid membranes, such as the blood-brain barrier, is limited in contrast to atropine sulfate and scopolamine hydrobromide. For this reason the occurrence of CNS related side effects is lower, in comparison to their incidence following administration of anticholinergics which are chemically tertiary amines that can cross this barrier readily. Warnings: Robinul (glycopyrrolate) may produce drowsiness or blurred vision. In this event, the patient should be warned not to engage in activities requiring mental alertness such as operating a motor vehicle or other machinery, or performing hazardous work while taking this drug.	Product in de US. Indicatie peptisch ulcer. In deze FDA-labelingtekst worden geen frequenties genoemd.
ref. 5 Robinul injection NDA 17-558/S-053 <u>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/017558s053lbl.pdf</u>	Adverse reactions Anticholinergics, including Robinul Injection, can produce certain effects, most of which are extensions of their pharmacologic actions. Adverse reactions may include xerostomia (dry mouth); urinary hesitancy and retention; blurred vision and photophobia due to mydriasis (dilation of the pupil); cycloplegia; increased ocular tension; tachycardia; palpitation; decreased sweating; loss of taste; headache; nervousness; drowsiness; weakness; dizziness; insomnia; nausea; vomiting; impotence; suppression of lactation; constipation; bloated feeling; severe allergic reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions; hypersensitivity; urticaria, pruritus, dry skin, and other dermal manifestations; some degree of mental confusion and/or excitement, especially in elderly persons. In addition, the following adverse events have been reported from post-marketing experience with Robinul: malignant hyperthermia; cardiac arrhythmias (including bradycardia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation); cardiac arrest; hypertension; hypotension; seizures; and respiratory arrest. Post-marketing reports have included cases of heart block and QTc interval prolongation associated with the combined use of glycopyrrolate and an anticholinesterase. Injection site reactions including pruritus, edema, erythema, and pain have also been reported.	Product in de US. Betreft injectie voor gebruik bij peptische ulcera en tegen speekselvorming gedurende operaties. In deze registratietekst worden geen frequenties genoemd. Relevante bijwerkingen zijn: 'blurred vision, photophobia due to mydriasis), nervousness, drowsiness, weakness, dizziness, insomnia. Some degree of mental confusion and/or excitement. '

Aanvullende literatuur

ref. 6 Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of Sialorrhea With GlycopyrrolateA Double-blind, Dose-Ranging Study. <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2000;154(12):1214–1218	<i>Adverse effects</i> Eight children withdrew from the study because of adverse effects, 7 of whom did so while participating in the glycopyrrolate arm of the study. Unacceptable adverse effects resulting in withdrawal from the study included behavior changes such as hyperactivity and irritability, constipation, diarrhea, excessive oral dryness, urinary retention, headache, drowsiness, dilated pupils, blurred vision, facial flushing, nasal congestion, vomiting, dizziness, dehydration, thickened secretions (in a child with a tracheostomy), urinary tract infection, fever, and rash. Adverse effects are listed in Table 4. Table 4. Frequently Reported Adverse Effects Among 39 Children, With Percentage of Children Affected While Receiving Glycopyrrolate or Placebo <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Adverse Effects</th><th colspan="2">Percentage</th></tr> <tr> <th>Glycopyrrolate</th><th>Placebo</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behavioral changes*</td><td>23</td><td>3</td></tr> <tr> <td>Constipation</td><td>18</td><td>...</td></tr> <tr> <td>Excessive dryness of mouth or secretions</td><td>18</td><td>...</td></tr> <tr> <td>Urinary retention</td><td>13</td><td>...</td></tr> <tr> <td>Facial flushing</td><td>10</td><td>...</td></tr> <tr> <td>Nasal congestion</td><td>10</td><td>3</td></tr> <tr> <td>Vomiting</td><td>10</td><td>...</td></tr> <tr> <td>Diarrhea</td><td>10</td><td>3</td></tr> </tbody> </table> * Includes drowsiness, restlessness, overactivity, short attention span, frustration, irritability, mood changes, temper outbursts, explosive behavior, excessive sensitivity, seriousness, sadness, frequent crying episodes, fearfulness. Ellipses indicate not applicable.	Adverse Effects	Percentage		Glycopyrrolate	Placebo	Behavioral changes*	23	3	Constipation	18	...	Excessive dryness of mouth or secretions	18	...	Urinary retention	13	...	Facial flushing	10	...	Nasal congestion	10	3	Vomiting	10	...	Diarrhea	10	3	59% van de kinderen vertoonde gedragsveranderingen.
Adverse Effects	Percentage																														
	Glycopyrrolate	Placebo																													
Behavioral changes*	23	3																													
Constipation	18	...																													
Excessive dryness of mouth or secretions	18	...																													
Urinary retention	13	...																													
Facial flushing	10	...																													
Nasal congestion	10	3																													
Vomiting	10	...																													
Diarrhea	10	3																													
ref. 7 Micromedex augustus 2018	<i>Bijwerkingen relevant voor rijvaardigheden</i> Somnolence has been reported; incidence unknown(IV, IM, or oral route) Blurred vision has been reported; incidence unknown (IV, IM, or oral route) Abnormal / aggressive behavior in less than 2%. Indication Severe drooling due to neurologic conditions (oral route; age 3 to 16 years)	Frequenties onbekend, vooral onderzoek bij kinderen gedaan met neurologische aandoeningen.																													
ref. 8 Prescribers' digital reference http://www.pdr.net/drug-summary/Robinul-Tablets-and-Forte-Tablets-glycopyrrolate-1926	<i>Glycopyrrolate is not well absorbed after oral administration. In a study of pediatric patients (7 to 14 years) receiving either intravenous or the oral tablet formulation of glycopyrrolate, the mean absolute bioavailability of the tablet formulation was approximately 3% (range 1.3% to 13.3%); similar bioavailability is seen in adults. When compared to the oral tablet, the C_{max} and AUC of glycopyrrolate oral solution in fasting patients is 23% and 28% (respectively) lower than the oral tablet. The mean time to maximum plasma concentration (mean T_{max}) for the oral solution is 3.1 hours. The mean plasma half-life is 3 hours. Administering the oral solution with a high fat meal significantly lowers C_{max} and AUC by 74% and</i>																														

	78% respectively, compared to administration while fasting.	
--	---	--

Overwegingen

Glycopyrronium is geregistreerd als inhalatie bij COPD, maar wordt in Nederland ook off-label gebruikt bij speekselvloed. Zowel als drank als i.v. en i.m. (pre-operatief). Deze i.v. en i.m. toedieningen zijn hier niet beoordeeld. [IM 2018 glycopyrronium]

Er is geen onderzoek gedaan naar rijvaardigheidsbeïnvloeding. Er is weinig bekend over de bijwerkingen. Uit de beschikbare gegevens over waargenomen bijwerkingen lijkt te kunnen worden geconcludeerd dat toediening per inhalatie niet of nauwelijks rijgevaarlijke bijwerkingen geeft bij een volwassen populatie. Dosering per inhalatie is 50 microgram per dag (overeenkomend met 44 microgram). Biologische beschikbaarheid is 45% (IM 2018).

De bijwerkingen bij orale toediening zijn alleen onderzocht bij een specifieke groep pediatrische patiënten. Extrapolatie naar volwassenen met bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson is moeilijk te maken. Mogelijk ontstaan ook bij hen ook rijgevaarlijke bijwerkingen met een frequentie boven de 10%. De SPC van de fabrikant beoordeelt glycopyrronium oraal als categorie II. De orale dosering bij speekselvloed is 1-2 mg 3 maal daags (vergelijkbaar met de dosering bij peptische ulcera). De biologische beschikbaarheid van de orale vorm heeft een brede spreiding. In de Prescribers' Digital Reference (ref 10) noemt men 1,3-13,3%, wat kan betekenen dat er grote individuele verschillen zijn.

Verkeersdeelname advies

Op basis van beperkte gegevens nemen we aan dat inhalatie veilig is te gebruiken bij verkeersdeelname.

Op basis van de beperkte gegevens gaan we ervan uit dat systemische toediening de eerste tijd een matig effect op de rijvaardigheid kan hebben. Het advies is daarom om de eerste paar dagen niet aan het verkeer deel te nemen en daarna alleen als geen sprake is van rijgevaarlijke bijwerkingen.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum				
Glycopyrronium-inhalatie	Nee	Nee	0	10-09-18
Glycopyrronium systemisch	Ja	Ja	II	10-09-18