

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sialanar 320 mikrogram/ml, oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 400 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 320 mikrogram glycopyrronium.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 2,3 mg natriumbenzoat (E211).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spyttflåd) hos børn og unge i alderen 3 år og derover med kroniske neurologiske forstyrrelser.

4.2 Dosering og administration

Sialanar bør ordineres af læger med erfaring i behandling af børn og unge med neurologiske forstyrrelser.

Dosering

På grund af mangel på sikkerhedsdata ved længerevarende brug anbefales det at bruge Sialanar intermitterende i perioder af kortere varighed (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population – børn og unge i alderen 3 år og derover

Doseringsskemaet for glycopyrronium er baseret på patientens vægt, idet der startes med ca.

12,8 mikrogram/kg pr. dosis (svarende til 16 mikrogram glycopyrroniumbromid/kg pr. dosis) tre gange om dagen, hvorefter dosis øges hver 7. dag som vist i tabel 1 nedenfor. Dosistitrering skal fortsætte, indtil der er balance mellem virkning og bivirkninger, og dosis kan justeres op og ned efter behov til en maksimal individuel dosis på 64 mikrogram glycopyrronium pr. kg legemsvægt eller 6 ml (1,9 mg glycopyrronium svarende til 2,4 mg glycopyrroniumbromid) tre gange om dagen alt efter, hvad der er lavest. Dosis skal titreres i samråd med omsorgspersonen med henblik på vurdering af virkning og bivirkninger, indtil en acceptabel vedligeholdelsesdosis er opnået.

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne. Det er vigtigt, at omsorgspersonen kontrollerer dosens volumen i sprøjten før administration. Den maksimale volumen for den højeste dosis er 6 ml. Hvis der opstår en kendt antikolinerg bivirkning ved øgning af dosis, skal dosis reduceres til det forrige lavere niveau og bivirkningen overvåges (se pkt. 4.4). Hvis bivirkningen ikke fortager sig, skal behandlingen afbrydes. Ved obstipation, urinretention eller pneumoni (se pkt. 4.8), skal behandlingen stoppes og den ordinerende læge kontaktes.

Mindre børn kan være mere følsomme for bivirkninger, og dette skal der tages højde for ved dosisjustering.

Efter titreringsperioden skal omsorgspersonen være opmærksom på barnets/den unges sialorré og rådføre sig med lægen mindst én gang hver 3. måned for at vurdere, om der sker ændringer med hensyn til effekt og/eller tolerabilitet over tid. I givet fald skal dosis justeres.

Tabel 1 viser dosis i antal ml opløsning, der skal gives inden for det enkelte vægtinterval ved hver dosisøgning.

Tabel 1. Doseringstabel for børn og unge med normal nyrefunktion

Vægt	Dosisniveau 1	Dosisniveau 2	Dosisniveau 3	Dosisniveau 4	Dosisniveau 5
Kg	(~ 12,8 µg/kg) ¹	(~ 25,6 µg/kg) ¹	(~ 38,4 µg/kg) ¹	(~ 51,2 µg/kg) ¹	(~ 64 µg/kg) ¹
	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
23-27	1	2	3	4	5*
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6*
38-42	1,6	3,2	4,8	6*	6
43-47	1,8	3,6	5,4	6*	6
≥48	2	4	6*	6	6

¹ µg/kg glycopyrronium

* Maksimal individuel dosis i denne vægtkategori

Særlige populationer

Pædiatrisk population (børn i alderen < 3 år)

Glycopyrroniumbromids sikkerhet og virkning hos børn i alderen fra fødsel til 3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Voksne

Sialanar er kun indiceret til behandling af den pædiatriske population. Der er kun begrænset dokumentation fra kliniske studier vedrørende anvendelse af glycopyrronium hos voksne med patologisk spyttflåd.

Ældre

Sialanar er kun indiceret til behandling af den pædiatriske population. Ældre har en længere eliminationshalveringstid og nedsat lægemiddelclearance, ligesom der kun er begrænsede data til understøttelse af virkningen ved kortvarig anvendelse. Derfor bør Sialanar ikke anvendes hos patienter over 65 år.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført kliniske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Glycopyrronium elimineres fortrinsvis fra det systemiske kredsløb ved renal ekskretion, og nedsat leverfunktion menes ikke at give en klinisk relevant øgning af den systemiske eksponering for glycopyrronium.

Nedsat nyrefunktion

Dosis bør reduceres med 30 % hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR < 90 - ≥ 30 ml/min/1,73 m²) (se tabel 2). Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), herunder dialysekrævende terminal nyresygdom. (se pkt. 4.3).

Tabel 2. Doseringstabel for børn og unge med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Vægt	Dosisniveau 1	Dosisniveau 2	Dosisniveau 3	Dosisniveau 4	Dosisniveau 5
Kg	(~ 8,8 µg/kg) ¹	(~ 17,6 µg/kg) ¹	(~ 27,2 µg/kg) ¹	(~ 36 µg/kg) ¹	(~ 44,8 µg/kg) ¹
	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,4	0,8	1,2	1,7	2,1*
18-22	0,6	1,1	1,7	2,2	2,8*
23-27	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5*
28-32	0,8	1,7	2,5	3,4	4,2*
33-37	1	2	2,9	3,9	4,2*
38-42	1,1	2,2	3,4	4,2*	4,2
43-47	1,2	2,5	3,8	4,2*	4,2
≥48	1,4	2,8	4,2*	4,2	4,2

¹ µg/kg glycopyrronium

* Maksimal individuel dosis i denne vægtkategori

Administration

Kun til oral anvendelse.

Samtidig indtagelse af mad giver en markant nedsat systemisk lægemiddeleksponering (se pkt. 5.2). Dosis bør administreres mindst én time før et måltid eller mindst to timer efter et måltid eller på samme tidspunkt i forhold til indtagelse af mad. Fødevarer med et højt fedtindhold bør undgås. Hvis barnets/den unges særlige behov gør, at samtidigt indtagelse af mad er nødvendig, skal dosis indtages sammen med mad hver gang.

Sæt sprøjteadapteren i flaskehalsen. Sæt spidsen af den orale sprøjte i sprøjteadapteren og sørg for, at den sidder ordentligt fast. Vend flasken på hovedet. Træk forsigtigt stemplet nedad til den ønskede målestreg (se tabel 1 og 2 for den korrekte dosis). Vend flasken opret igen. Fjern den orale sprøjte. Før den orale sprøjte ind i barnets/den unges mund og tryk langsomt på stemplet, så lægemidlet forsigtigt sprøjtes ind i munden. Hvis barnet/den unge får lægemidlet gennem en sonde, skal sonden skylles med 10 ml vand efter administrationen.

Den orale sprøjte skal vaskes forsigtigt i varmt vand og stilles til tørring, hver gang den har været brugt (dvs. tre gange dagligt). Brug ikke opvaskemaskine.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed for det aktive stof eller overfølsomhed for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning.

Glaukom.

Urinretention.

Svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), herunder dialysekrævende terminal nyresygdom.

Tidligere tarmobstruktion, colitis ulcerosa, paralytisk ileus, stenosis pylori og myasthenia gravis.

Samtidig behandling med kaliumchlorid i oral fast lægemiddelform og antikolinergika (se pkt. 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Antikolinerge virkninger

Antikolinerge virkninger som f.eks. urinretention, obstipation og overophedning på grund af hæmmet svedafsondring kan være dosisafhængige og vanskelige at vurdere hos et handicappet barn. Lægen og omsorgspersonen skal overvåge sådanne bivirkninger og følge nedenstående vejledning til at håndtere dem:

Omsorgspersonen skal stoppe behandlingen og søge råd hos den ordinerende læge, hvis følgende bivirkninger eller forhold observeres:

- obstipation
- urinretention
- pneumoni
- allergisk reaktion
- pyreksi
- meget varmt vejr
- adfærdsændringer

Efter vurdering af bivirkningen/forholdet vil den ordinerende læge afgøre, om behandlingen fortsat skal være på pause, eller om den skal genoptages med en lavere dosis (se pkt. 4.2).

Mangel på sikkerhedsdata ved længerevarende behandling

Der er ingen publicerede sikkerhedsdata vedrørende behandling i over 24 uger. På grund af de begrænsede sikkerhedsdata vedrørende længerevarende behandling og usikkerheden med hensyn til den potentielle risiko for karcinogenicitet bør den samlede behandlingsvarighed være så kort som mulig. Hvis kontinuerlig behandling er nødvendig (f.eks. ved palliativ behandling), eller hvis behandlingen gentages med mellemrum (f.eks. ved ikke-palliativ behandling af kronisk sygdom), skal fordele og risici overvejes nøje i hvert enkelt tilfælde og behandlingen overvåges tæt.

Let til moderat sialorré

På baggrund af den lille sandsynlighed for en gavnlig effekt og den kendte bivirkningsprofil bør Sialanar ikke anvendes hos børn med let til moderat sialorré.

Hjerte

Glycopyrronium skal anvendes med forsigtighed hos patienter med akut myokardieinfarkt, hypertension, koronararteriesygdom, hjertearytmier og tilstande kendetegnet ved takykardi (herunder tyrotoksikose, hjertesvigt, hjertekirurgi) på grund af den potentielle øgning af hjerterefrekvens og blodtryk samt hjerterytmeforstyrrelser, som administration kan medføre (se pkt. 4.8).

Omsorgspersonen skal rådes til at tage barnets/den unges puls, hvis han/hun ser ud til at have det dårligt, og søge læge ved meget hurtig eller meget langsom hjerterefrekvens.

Mave-tarm-kanal

Antimuskarine lægemidler som glycopyrronium skal anvendes med forsigtighed hos patienter med gastroøsofageal reflukssygdom, obstipation og diarré.

Tandsygdomme

Da reduceret spytsekretion kan øge risikoen for sygdomme i mundhule og parodontium, er det vigtigt, at patientens daglige mundhygiejne passes, og at patienten regelmæssigt kommer til tandlægen.

Luftvejssygdomme

Glycopyrronium kan give et mere viskøst sekret, hvilket kan øge risikoen for luftvejsinfektioner og pneumoni. Behandlingen med glycopyrronium bør afbrydes, hvis patienten får pneumoni.

Bivirkninger i centralnervesystemet

I kliniske studier er der observeret øget påvirkning af centralnervesystemet, herunder irritabilitet, sløvhed, rastløshed, hyperaktivitet, nedsat opmærksomhedsevne, frustration, humørsvingninger, vredesudbrud eller raserianfald, usædvanlig følsomhed, dybsindighed eller tristhed, grådlibilitet og angst (se pkt. 4.8). Eventuelle adfærdsændringer skal overvåges.

Da glycopyrronium er en kvaternær ammoniumforbindelse, har lægemidlet kun begrænset evne til at passere blod-hjerne-barrieren, men graden af passage er ikke kendt. Der skal udvises forsigtighed hos børn med kompromitteret blod-hjerne-barriere f.eks. på grund af intraventrikulær shunt, hjernetumor eller encefalitis.

Børn under 3 år

Sialanar anbefales ikke til børn under 3 år, da der er meget begrænsede data vedrørende glycopyrroniums virkning og sikkerhed i denne aldersgruppe.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. Maksimaldosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 2,3 mg natriumbenzoat (E211) i hver ml.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Pædiatrisk population

Der findes kun begrænsede data om interaktion med andre lægemidler i den pædiatriske population. Nedenstående oplysninger om lægemiddelinteraktioner er relevante for glycopyrronium.

Kontraindikation for samtidig anvendelse (se pkt. 4.3)

Kaliumchlorid i oral fast lægemiddelform

Glycopyrronium kan øge den risiko for skader i den øvre del af mave-tarm-kanalen, der er forbundet med kaliumchlorid i orale faste lægemiddelformer, på grund af en øget gastrointestinal transitid, hvilket giver en høj lokal koncentration af kaliumioner. Der er set en sammenhæng mellem obstruktion og øvre gastrointestinal blødning, ulceration i tyndtarmen, stenose og perforation.

Antikolinergika

Samtidig brug af andre antikolinergika kan øge risikoen for antikolinerge bivirkninger.

Antikolinergika kan forsinke den gastrointestinale absorption af andre orale antikolinergika og øge risikoen for antikolinerge bivirkninger.

Samtidig brug, der kræver nøje overvejelse

Spasmolytika

Glycopyrronium kan antagonisere den farmakologiske virkning af gastrointestinale prokinetisk aktive stoffer som f.eks. domperidon og metoclopramid.

Topiramat

Glycopyrronium kan potentielt øge graden af den oligohidrose og hypertermi, der er forbundet med brug af topiramat, navnlig hos pædiatriske patienter.

Sederende antihistaminer

Sederende antihistaminer kan have additive antikolinerge virkninger. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af antikolinergikum og/eller antihistamin.

Neuroleptika/antipsykotika

Virkningen af f.eks. phenothiaziner, clozapin og haloperidol kan blive potenseret. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af antikolinergikum og/eller neuroleptikum/antipsykotikum.

Muskelaflappende midler

Brug af antikolinergika efter administration af botulismetoksin kan potensere den systemiske antikolinerge virkning.

Tricykliske antidepressiva og MAO-hæmmere

Tricykliske antidepressiva og MAO-hæmmere kan have additive antikolinerge virkninger. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af antikolinergikum og/eller tricyklisk antidepressivum og MAO-hæmmer.

Opioider

Aktive stoffer som f.eks. pethidin og codein kan give additive bivirkninger i centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen og øge risikoen for svær obstipation eller paralytisk ileus og CNS-depression. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, skal patienten overvåges for potentielt kraftig eller langvarig CNS-depression og obstipation.

Kortikosteroider

Steroid-induceret glaukom kan udvikles ved administration af topiske, inhalerede, orale eller intravenøse steroider. Samtidig brug af et kortikosteroid kan medføre øget intraokulært tryk via en åbenvinklet eller snærvinklet mekanisme.

Andet

Lægemidler med antikolinerge egenskaber (f.eks. antihistaminer og antidepressiva) kan forårsage kumulative parasymptomatiske bivirkninger, herunder mundtørhed, urinretention, obstipation og forvirring, samt en øget risiko for antikolinergt syndrom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Forud for behandling af kvinder i den fertile alder skal brugen af sikker prævention drøftes, hvis det er relevant.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Sialanar til gravide kvinder. Der foreligger kun få vurderinger af reproduktionsrelaterede effektmål for glycopyrronium (se pkt. 5.3). Glycopyrronium er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Sikkerheden ved amning er ikke klarlagt. Brug under amning er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen data om Sialanars indvirkning på hanlig og hunlig fertilitet. Reproduktionsstudier hos rotter, der har fået glycopyrronium, har vist en faldende konceptionsrate og en faldende

overlevelseshastighed på afvænningsstidspunktet. De offentligt tilgængelige data er ikke tilstrækkelige til at vurdere indvirkningen på det reproduktive system hos unge voksne (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sialanar påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Glycopyrroniums antikolinerge virkninger kan give sløret syn, svimmelhed og andre bivirkninger, der kan nedsætte patientens evne til at udføre opmærksomhedskrævende opgaver som f.eks. at køre bil, cykle og betjene maskiner. Jo højere dosis, desto mere udtalte bivirkninger.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger ved glycopyrronium er hyppige på grund af dets kendte farmakodynamiske antikolinerge virkninger. De hyppigste bivirkninger er mundtørhed (11%), obstipation (20%), diarré (18%), opkastning (18%), urinretention (15%), ansigtsrødme (11%) og tilstoppet næse (11%). Bivirkningerne forekommer oftere ved højere doser og længerevarende brug.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger fra faglitteraturen, der er rapporteret i forbindelse med studier af glycopyrronium til behandling af sialoré hos den pædiatriske population (herunder 2 placebokontrollerede studier, et ikke-kontrolleret studie af sikkerheden ved 6 måneders glycopyrronium-behandling og 3 supportive studier med bivirkningsdata fra målpopulationen), er opstillet efter MedDRAs systemorganklasse i tabel 3. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne listet efter, hvor hyppige de er. De hyppigste bivirkninger er anført først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkningernes hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjældent ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3. Liste over bivirkninger

Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	
Infektion i de øvre luftveje	Almindelig
Pneumoni	Almindelig
Urinvejsinfektion	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	
Irritabilitet	Meget almindelig
Agitation	Almindelig
Døsighed	Almindelig
Rastløshed	Ikke kendt
Hyperaktivitet	Ikke kendt
Nedsat opmærksomhedsevne	Ikke kendt
Frustration	Ikke kendt
Humørsvingninger	Ikke kendt
Raserianfald	Ikke kendt
Periodisk letantændelighed	Ikke kendt
Følsomhed, generthed og social tilbagetrækning, der er specielt karakteristisk for barndom og ungdom	Ikke kendt
Tristhed	Ikke kendt
Grådlabilitet	Ikke kendt
Angst	Ikke kendt
Nervesystemet	

Bivirkninger	Hyppighed
Hovedpine	Ikke almindelig
Søvnløshed	Ikke kendt
Øjne	
Mydriasis	Ikke almindelig
Nystagmus	Ikke almindelig
Snærvinklet glaukom	Ikke kendt
Fotofobi	Ikke kendt
Øjentørhed	Ikke kendt
Hjerte	
Ansigtsrødme	Meget almindelig
Forbigående bradykardi	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Tilstoppet næse	Meget almindelig
Næseblod	Almindelig
Nedsat mængde bronkialsekret	Meget almindelig
Sinuitis	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	
Mundtørhed	Meget almindelig
Obstipation	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig
Opkastning	Meget almindelig
Dårlig ånde	Ikke almindelig
Øsofageal candidiasis	Ikke almindelig
Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser	Ikke almindelig
Pseudo-obstruktion	Ikke almindelig
Kvalme	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	
Udslæt	Almindelig
Tør hud	Ikke kendt
Hæmmet svedafsondring	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Urinretention	Meget almindelig
Imperiøs vandladningstrang	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Pyreksi	Almindelig
Dehydrering	Ikke almindelig
Tørst i varmt vejr	Ikke almindelig
Angioødem	Ikke kendt
Allergisk reaktion	Ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Urinretention

Urinretention er en kendt bivirkning ved antikolinerge lægemidler (15 %). Behandlingen med glycopyrronium skal holdt op, indtil urinretentionen har fortaget sig.

Pneumoni

Pneumoni er en kendt bivirkning ved antikolinerge lægemidler (7,9 %). Behandlingen med glycopyrronium skal holdt op, indtil pneumonien har fortaget sig.

Obstipation

Obstipation er en kendt bivirkning ved antikolinerge lægemidler (30 %). Behandlingen med glycopyrronium skal holdt op, indtil obstipationen har fortaget sig.

Centralnervesystemet

Selvom glycopyrronium har en begrænset evne til at passere blod-hjerne-barrieren, er der rapporteret om stimulation af centralnervesystemet (23 %) i kliniske studier. Sådanne virkninger bør drøftes med omsorgspersonen i forbindelse med gennemgang af behandlingen, og i relevante tilfælde bør dosisreduktion overvejes (se pkt. 4.4).

Hjerteforstyrrelser

Glycopyrronium har en kendt indvirkning på hjerterefrekvens og blodtryk ved de doser, der anvendes ved anæstesi, men kliniske studier hos børn med kronisk spyttflåd har ikke vist en sådan påvirkning. Der skal tages højde for en eventuel påvirkning af det kardiovaskulære system ved vurdering af tolerabiliteten (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering af glycopyrronium kan føre til antikolinergt syndrom, der opstår på grund af hæmning af den kolinerge neurotransmission ved de muskarine receptorer. De kliniske manifestationer skyldes påvirkning af centralnervesystemet, det perifere nervesystem eller begge. Almindelige manifestationer kan være ansigtsrødme (*flushing*), tør hud og tørre slimhinder, mydriasis med tab af akkomodationsevne, ændret mental tilstand og feber. Andre manifestationer kan være sinustakykardi, nedsatte tarmlyde, paralytisk ileus, urinretention, hypertension, skælven og myokloniske spjæt.

Håndtering

Patienter, der udviser antikolinerg toksicitet, skal transporteres til nærmeste hospital med avanceret genoplivningsudstyr. Gastrointestinal dekontaminering med aktivt kul før ankomst til hospitalet anbefales ikke på grund af risikoen for dødsghed og kramper og dermed risiko for aspiration til lungerne. På hospitalet kan aktivt kul administreres, hvis patientens luftveje kan beskyttes tilstrækkeligt. Physostigminsalicylat anbefales, hvis patienten udviser takyarytmi med efterfølgende hæmodynamisk kompromittering, intraktable kramper, svær uro eller psykose.

Patienten og/eller forældrene/omsorgspersonen skal vejledes i altid at give den rigtige dosis, så skadelige følgevirkninger på grund af glycopyrroniums antikolinerge reaktioner ved forkert dosering eller overdosering undgås.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser, syntetiske antikolinergika, kvaternære ammoniumforbindelser, ATC-kode: A03AB02.

Virkningsmekanisme

Glycopyrronium er en antimuskarin kvaternær ammoniumforbindelse med samme perifere virkninger som atropin.

Antimuskarine midler er kompetitive hæmmere af acetylcholins virkning på de muskarine receptorer ved de autonome effektorsites, der innerveres af parasympatiske (kolinerge postganglionære) nerver. De hæmmer også acetylcholins virkning, dér hvor den glatte muskulatur mangler kolinerge innervering.

Farmakodynamisk virkning

Spytsekretion medieres fortrinsvist af parasympatisk innervering af spytkirtlerne. Glycopyrronium hæmmer kompetitivt de kolinerge muskarinreceptorer i spytkirtlerne og andre perifere væv, hvorved spytsekretionen indirekte reduceres. Glycopyrronium har kun beskeden effekt på kolinerge stimuli ved nikotinerge acetylkinreceptorer, på strukturer, der innerveres af postganglionære kolinerge neuroner, og på glat muskulatur, der responderer på acetylkin, men som ikke er kolinerget innervet.

Perifere antimuskarine virkninger, der ses ved dosisøgning: nedsat sekretion fra spyt-, bronkiale og svedkirtler, pupildilatation (mydriasis) og akkommodationsparalyse (cykloplegi), øget hjerterefrekvens, miktionshæmning og reduceret gastrointestinal tonus, syresekretionshæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effektdata fra placebokontrollerede studier omfatter patienter, der har været i behandling i 8 uger. Der er ingen data fra placebo- eller komparatorkontrollerede studier ud over 8 uger.

Zeller *et al* 2012a vurderede effekten af glycopyrroniumbromid i oral opløsning (1 mg/5 ml) til behandling af spytflåd hos patienter med cerebral parese eller andre neurologiske tilstande. 38 patienter i alderen 3-23 år med en vægt på mindst 12,2 kg og med svært spytflåd (fugtigt tøj 5-7 dage/uge) blev randomiseret til 8 ugers behandling med glycopyrronium 20-100 mikrogram/kg (ikke over 3 mg i alt) tre gange dagligt (n = 20) eller matchende placebo (n = 18). De første 4 uger var en periode med individuel titrering i faste trin baseret på respons, hvorefter der fulgte 4 ugers vedligeholdelsesbehandling. Det primære effektmål var responsrate defineret som den procentdel, der udviste en forbedring på ≥ 3 point på mTDS-skalaen (*modified Teacher's Drooling Scale*). Populationen for den primære analyse blev revideret, så den kun omfattede patienter i alderen 3-16 år, hvilket gav 19 patienter i gruppen, der fik glycopyrrolat i oral opløsning, og 17 patienter i placebogruppen. Respons var defineret som en forbedring på mindst 3 point på mTDS-skalaen.

Responsrate i uge 8	En forbedring på mindst 3 point på mTDS-skalaen	Gennemsnitlig forbedring på mTDS-skalaen
Glycopyrronium	14 ud af 19 patienter (73,7 %)	3,94 point (SD: 1,95; 95 % KI: 2,97; 4,91)
Placebo	3 ud af 17 patienter (17,6 %)	0,71 point (SD: 2,14; 95 % KI: -0,43; 1,84)
p-værdi	p = 0,0011	p < 0,0001

Derudover anså 84 % af lægerne og 100 % af forældrene/omsorgspersonerne glycopyrrolat for at have en virkning sammenlignet med henholdsvis 41 % af lægerne og 56 % af forældrene/omsorgspersonerne for placebo (p $\leq$ 0,014). De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger (glycopyrrolat vs. placebo) var mundtørhed, obstipation, opkastning og tilstoppet næse.

Glycopyrroniums sikkerhed og virkning er undersøgt hos børn i alderen 3-18 år i et 24-ugers åbent studie uden kontrolgruppe. Ved besøget i uge 24/det afsluttende besøg havde 52,3 % (95 % konfidensinterval 43,7-60,9) af patienterne (n = 130) en forbedring på mindst 3 point på mTDS-skalaen i forhold til *baseline* og blev klassificeret som respondere på behandling med glycopyrrolat i oral opløsning. Sikkerhedsprofilen var konsistent med sikkerhedsprofilen for antikolinergika (se pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Glycopyrroniums gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed ved sammenligning af en oral enkeltdosis på 50 mikrogram/kg og en intravenøs enkeltdosis på 5 mikrogram/kg var lav, nemlig ca. 3 % (1,3-13,3 %) hos børn i alderen 7-14 år, der gennemgik intraokulær kirurgi (n = 6), og dette skyldes lægemidlets lave fedtopløselighed. Data fra sparsomme farmakokinetiske analyser hos børn tyder på dosisproportional farmakokinetik.

Biotilgængeligheden for oralt glycopyrronium hos børn lå mellem biotilgængeligheden hos voksne, der havde fået mad, og biotilgængeligheden hos fastende voksne

Fordeling

Hos voksne var fordelingen af glycopyrronium hurtig efter en intravenøs enkeltdosis på 6 mikrogram/kg. Fordelingshalveringstiden var $2,2 \pm 1,3$ minutter. Efter administration af ^3H -mærket glycopyrronium forsvandt over 90 % af den radioaktive mærkning fra plasma i løbet af 5 minutter og næsten 100 % inden for 30 minutter, hvilket afspejler hurtig fordeling. Analyse af populationsfarmakokinetiske data fra raske voksne og børn med cerebral parese og kronisk moderat til svær spyttflåd, der fik glycopyrronium (administrationsvej og dosering ikke specificeret), viste ikke en lineær farmakokinetik for lægemidlet.

Fordelingsvolumenen, $0,64 \pm 0,29$ l/kg hos voksne, er den samme som hele legemets vandfase. Fordelingsvolumenen var noget højere i de(n) pædiatriske population(er) (interval: 1,31-1,83 l/kg.)

Det er vist, at glycopyrroniums farmakokinetik hos børn i det væsentlige er uafhængig af alder inden for intervallet 0,19-14 år ved en intravenøs enkeltdosis på 5 mikrogram/kg. Hos de fleste pædiatriske patienter er kurven for plasmaglycopyrronium vs. tid rapporteret at være trieksponentiel, hvorimod voksne generelt udviser en bieksponentiel kurve. Moderate ændringer i fordelingsvolumen (V_{ss}) og clearance (Cl) er observeret hos børn i alderen 1-3 år, hvilket medfører en statistisk signifikant kortere eliminationshalveringstid ($t_{1/2, z}$) end hos helt små børn (< 1 år; $p = 0,037$) og større børn (> 3 år; $p = 0,042$).

I studier hos raske voksne resulterede en enkeltdosis på 2 000 mikrogram glycopyrroniumbromid i en AUC på 2,39 mikrogram·time/l (ved faste). En $\text{AUC}_{0-6 \text{ h}}$ på 8,64 mikrogram·time/l blev observeret efter en intravenøs dosis glycopyrronium på 6 mikrogram/kg.

Ud fra en teoretisk fysisk-kemisk betragtning må den kvaternære ammoniumforbindelse glycopyrronium forventes at have lav biotilgængelighed i CNS. Efter en intravenøs dosis på 6-8 mikrogram/kg kunne glycopyrronium ikke detekteres i cerebrospinalvæsken hos bedøvede kirurgiske patienter eller patienter, der fik foretaget kejsersnit. Hos den pædiatriske population var biotilgængeligheden af glycopyrronium i CNS lav efter administration af 5 mikrogram/kg glycopyrronium intravenøst, medmindre blod-hjerne-barrieren er kompromitteret (f.eks. ved shunt-infektion).

Elimination

Glycopyrronium udskilles primært renalt, fortrinsvis som uomdannet lægemiddel. Ca. 65 % af en intravenøs dosis udskilles renalt inden for de første 24 timer. En lille andel (~ 5 %) udskilles i galden.

Glycopyrroniums eliminationshalveringstid synes at være afhængig af administrationsvejen, idet den var $0,83 \pm 0,27$ timer efter intravenøs administration, 75 minutter efter intramuskulær administration og omkring 2,5-4 timer efter oral administration (opløsning), selvom der var store variationer. At halveringstiden ved de to sidstnævnte administrationsveje, navnlig halveringstiden ved oral administration, er længere end ved intravenøs administration, afspejler formodentlig glycopyrroniums

komplekse absorption og fordeling ved disse to administrationsveje. Det er muligt, at en langsommere absorption efter oral administration betyder, at eliminationen sker hurtigere end absorptionen (såkaldt flip-flop-kinetik, der er kendetegnet ved absorptionskonstant (K_a) < eliminationskonstant (K_e)).

Lægemidlets totale clearance efter en intravenøs dosis er relativt høj og ligger mellem $0,54 \pm 0,14$ l/time/kg og $1,14 \pm 0,31$ l/time/kg. Da dette overstiger den glomerulære filtrationshastighed, og da det ser ud til, at over 50 % af dosen udskilles uomdannet i urinen, er det sandsynligt, at glycopyrroniums renale elimination omfatter både glomerulær filtration og proksimal tubulær sekretion ved den basale sekretionsmekanisme.

Der sås en gennemsnitlig forøgelse af den totale systemiske eksponering (AUC_{last}) på op til 1,4 gange hos voksne patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) og på op til 2,2 gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (estimeret $GFR < 30$ ml/min/1,73 m²). En dosisreduktion på 30 % (se tabel 2) er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Glycopyrronium er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Andet

Baseline-karakteristika

Baseline-karakteristika (alder, vægt, køn og etnisk oprindelse) påvirker ikke glycopyrroniums farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion forventes ikke at påvirke glycopyrroniums farmakokinetik, da størstedelen af lægemidlet elimineres renalt.

Mad

Samtidig indtagelse af mad giver en markant nedsat systemisk eksponering for glycopyrronium (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der foreligger ingen prækliniske data for Sialanar fra genotoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier. De begrænsede prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Glycopyrroniums toksicitet efter en enkelt dosis er blevet testet i en række undersøgelser, men der foreligger kun begrænsede data. Efter oral administration i dyreforsøg er der rapporteret om høje LD₅₀-værdier, nemlig 550 mg/kg hos mus og over 1 000 mg/kg hos rotter. Ved højere doser (1 500-2 000 mg/kg) hos rotter sås tremor, kloniske og toniske kramper samt åndedrætsbesvær forud for død på grund af respirationssvigt.

Kronisk oral administration af glycopyrronium i doser på 4, 16 og 64 mg/kg i op til 27 uger hos hunde medførte mydriasis, cykloplegi, xerostomi, opkastning, lejlighedsvist tåreflåd, sclera-injektion og næseflåd.

Det er ikke muligt at ekstrapolere sikkerhedsmarginerne til den pædiatriske population, da der ikke foreligger eksponeringsdata fra toksikologistudier med gentagne doser, og da der ikke er gennemført studier af glycopyrronium hos unge dyr.

Der foreligger kun få vurderinger af reproduktionsrelaterede effektmål for glycopyrronium. Der er set en reduktion i antallet af corpora lutea hos hunrotter, der har fået glycopyrronium. Der er ikke set påvirkning af fertiliteten hos hanrotter. Hvad angår reproduktionsevnen hos rotter, der har fået glycopyrronium, er en faldende konceptionsrate og en faldende overlevelsrate ved afvænnning påvist. Betydningen af disse prækliniske fund for mennesker er ikke klarlagt, og manglen på humane data for glycopyrronium gør, at lægemidlet er kontraindiceret til gravide kvinder. De offentligt tilgængelige

data er ikke tilstrækkelige til at vurdere indvirkningen på det reproduktive system hos unge voksne, og sikkerheden i forbindelse med graviditet er ikke klarlagt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumbenzoat (E211)
Hindbæraroma (indeholder propylenglycol E1520)
Sucralose (E955)
Citronsyre (E330)
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

2 måneder efter anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravgul glasflaske, der har et børnesikret og anbrudssikret låg af højdensitetspolyethylen med foring af ekspanderet lavdensitetspolyethylen. Flasken indeholder 60 ml eller 250 ml oral opløsning.

Pakningsstørrelse: en flaske med en 8 ml oral sprøjte (0,1 ml-målestreger) af lavdensitetspolyethylen og en sprøjteadapter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1135/001 (250 ml flaske)
EU/1/16/1135/002 (60 ml flaske)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2016

Dato for seneste fornyelse: 17. juni 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portugal

Unither Liquid Manufacturing,
1-3 Allée de la Neste,
Z.I. d'en Sigal,
31770 Colomiers,
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden Sialanar lanceres i de enkelte medlemsstater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af informationsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og alle andre forhold med den relevante nationale myndighed.

Formålet med informationsmaterialet er:

- at oplyse, hvordan Sialanar administreres med særligt fokus på, hvordan den ordinerede dosis gives korrekt, hvornår lægemidlet bør administreres før måltider, at Sialanar ikke må indgives sammen med meget fedtholdige fødevarer, hvordan den orale sprøjte bruges, og hvordan doseringstabellen nederst på huskekortet udfyldes for at hjælpe omsorgspersonen med at huske den korrekte dosis, som barnet skal have.
- at give oplysninger om håndtering og minimering af antikolinerge reaktioner, navnlig håndtering af obstipation, urinretention, pneumoni, risiko for overophedning på grund af hæmmet svedafsondring, CNS-påvirkninger og overdosering, samt om allergiske reaktioner. Desuden skal informationsmaterialet specielt gøre opmærksom på, at det kan være vanskeligt at detektere antikolinerge reaktioner hos den behandlede population, og at dosis skal reduceres til den forudgående dosis og lægen kontaktes, hvis der er mistanke om sådanne bivirkninger. Informationsmaterialet skal også oplyse, at eksponering for varmt vejr og overophedning skal undgås, at der er risiko for karies som følge af nedsat spyttproduktion, og at det derfor er nødvendigt med god mundhygiejne og regelmæssige tandlægebesøg, samt at pulsen skal tjekkes med regelmæssige mellemrum.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at skulle håndtere Sialanar (dvs. ordinere, udlevere eller bruge) i alle medlemsstater, hvor Sialanar markedsføres, har adgang til eller får udleveret følgende informationsmateriale:

Informationsmaterialet til lægen skal omfatte:

- Produktresumé
- Oplysninger om, hvor vigtigt det er at indberette specifikke bivirkninger, dvs. urinretention, obstipation, pneumoni, allergiske reaktioner, karies, kardiovaskulære bivirkninger, CNS-bivirkninger og overophedning på grund af hæmmet svedafsondring
- Tjeklisten til ordinerende læger, der skal omfatte følgende centrale punkter:
 - beskrivelse af, hvordan Sialanar administreres
 - beskrivelse af, hvordan antikolinerge reaktioner håndteres og minimeres
- Informationsmaterialet til patienten skal omfatte:
 - Indlægsseddel
 - Huskekortet til omsorgspersoner, der skal indeholde følgende centrale punkter:
 - beskrivelse af, hvordan Sialanar administreres
 - beskrivelse af, hvordan antikolinerge reaktioner håndteres og minimeres.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sialanar 320 mikrogram/ml, oral opløsning
glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 400 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 320 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E211). Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

En 60 ml flaske

En 8 ml oral sprøjte

En sprøjteadapter.

En 250 ml flaske

En 8 ml oral sprøjte

En sprøjteadapter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden 2 måneder efter åbning.

Åbningsdato: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1135/001 – 250 ml flaske

EU/1/16/1135/002 – 60 ml flaske

13. BATCHNUMMER

BN

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Sialanar

Oral opløsning

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder den entydige identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
GLASFLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sialanar 320 mikrogram/ml, oral opløsning
glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 400 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 320 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E211). Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

60 ml

250 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden 2 måneder efter anbrud.

Åbningsdato: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1135/001 – 250 ml flaske

EU/1/16/1135/002 – 60 ml flaske

13. BATCHNUMMER

BN

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sialanar 320 mikrogram/ml, oral opløsning glycopyrronium

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at give dette lægemiddel til barnet/den unge, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til barnet/den unge personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som barnet/den unge har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis barnet/den unge får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at give Sialanar til barnet/den unge
3. Sådan skal du give Sialanar til barnet/den unge
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sialanar indeholder det aktive stof glycopyrronium.

Glycopyrronium er en kvaternær ammoniumforbindelse og tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antikolinergika, det vil sige stoffer, der nedsætter eller blokerer kommunikationen mellem cellerne. Ved at hæmme cellernes kommunikation kan produktionen af spyt nedsættes eller blokeres.

Sialanar bruges til behandling af spytflåd (savlen eller kraftig spytproduktion) hos børn og unge på 3 år og derover.

Spytflåd er et almindeligt symptom ved mange sygdomme i nerver og muskler. Spytflåd skyldes oftest dårlig kontrol af musklerne i ansigtet. Akut spytflåd kan være forbundet med infektion i tænder eller inflammation (en betændelseslignende reaktion) eller betændelse i munden.

Sialanar påvirker spytkirtlerne, så produktionen af spyt nedsættes.

2. Det skal du vide, før du begynder at give Sialanar til barnet/den unge

Giv ikke Sialanar til dit barn/den unge, hvis han/hun:

- er allergisk over for glycopyrronium eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sialanar (angivet i punkt 6)
- for piger: hvis hun er gravid eller ammer
- har grøn stær (øget tryk i øjet)
- er ude af stand til at tømme blæren
- har svær nyresygdom
- har forsnævring af maveporten med opkastning
- har diarré (hyppig og vandig afføring)
- har tyktarmsbetændelse
- har mavepine og oppustet mave (tarmslyng)
- har svækkede muskler ledsaget af træthed (myasthenia gravis)

- tager et eller flere af følgende lægemidler (se punktet "Brug af anden medicin sammen med Sialanar"):
 - kaliumchlorid som en fast lægemiddelform, der tages gennem munden
 - antikolinerge lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du giver Sialanar til barnet/den unge, hvis han/hun har:

- hjertesygdom, hjertesvigt, uregelmæssig hjerterytme (puls) eller højt blodtryk
- fordøjelsesproblemer (forstoppelse, kronisk halsbrand og andet fordøjelsesbesvær)
- feber
- hæmmet svedafsondring
- nyreproblemer eller svært ved at lade vandet
- unormal blod-hjerne-barriere (cellelaget omkring hjernen)

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående gælder for barnet/den unge, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du begynder at give barnet/den unge Sialanar.

Omsorgspersonen skal stoppe behandlingen og søge råd hos den ordinerende læge, hvis følgende bivirkninger eller forhold observeres:

- lungebetændelse
- allergisk reaktion
- urinretention
- adfærdssændringer
- forstoppelse
- feber

Undgå at udsætte barnet/den unge for meget høje temperaturer (varmt vejr, høje stuetemperaturer) for at undgå overophedning og risiko for hedeslag. I varmt vejr skal du få lægen til at vurdere, om Sialanar-dosen eventuelt skal nedsættes.

Nedsat spyttproduktion kan øge risikoen for tandsygdomme, og derfor skal barnet/den unge have børstet tænder dagligt og gå til regelmæssige kontroller hos tandlægen.

Børn/unge med nyreproblemer skal eventuelt have en lavere dosis.

Kontrollér barnets/den unges puls, hvis han/hun virker utilpas. I tilfælde af meget langsom eller meget hurtig puls skal lægen kontaktes.

Brug over længere tid

Sialanars virkning og sikkerhed ved brug i mere end 24 uger er ikke undersøgt. Fortsat brug af Sialanar skal diskuteres med lægen hver 3. måned, så det kan kontrolleres, om Sialanar stadig er det rigtige for barnet/den unge.

Børn under 3 år

Brug ikkedette lægemiddel til børn under 3 år fordi det fås i en oral (gennem munden) formulering og med en dosering, der passer specielt til børn og unge på 3 år og derover.

Brug af anden medicin sammen med Sialanar

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis barnet/den unge bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Vær især opmærksom på, at hvis Sialanar tages sammen med følgende lægemidler, kan det påvirke den måde, hvorpå Sialanar og de pågældende lægemidler virker, eller øge risikoen for bivirkninger:

- **kaliumchlorid** i en fast lægemiddelform, der tages gennem munden (se ovenstående punkt "Giv ikke Sialanar til barnet/den unge, hvis han/hun:")

- **antikolinerge lægemidler** (se ovenstående punkt "Giv ikke Sialanar til barnet/den unge, hvis han/hun:")
- **medicin mod kramper i tarmen** til behandling af kvalme og opkastning, som domperidon og metoclopramid
- **topiramat** til behandling af epilepsi
- **antihistaminer** til behandling af visse typer allergi
- **neuroleptika/antipsykotika** (f.eks. clozapin, haloperidol og phenothiazin) til behandling af visse former for psykisk sygdom
- **muskelfslappende midler** (botulismetoksin)
- **antidepressiva** (såkaldt tricykliske antidepressive midler mod depression)
- **opioider** til behandling af svære smerter
- **kortikosteroider** til behandling af inflammatoriske sygdomme (betændelseslignende tilstande)

Tal med lægen eller apotekspersonalet for at få flere oplysninger om de lægemidler, der skal undgås under behandling med Sialanar.

Graviditet og amning

Dette lægemiddel er beregnet til brug hos børn og unge. Sialanar må ikke anvendes hos en pige/en ung kvinde, hvis hun er (eller kan være) gravid eller ammer (se ovenstående punkt "Giv ikke Sialanar til barnet/den unge, hvis han/hun:" under punkt 2). Drøft med lægen, om det kan være relevant med prævention.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sialanar kan påvirke synet og koordinationsevnen og dermed evnen til at udføre opgaver, der kræver opmærksomhed, som f.eks. at køre bil, cykle og betjene maskiner. Når barnet/den unge har fået Sialanar, må han/hun ikke køre bil, cykle eller betjene maskiner, før påvirkningen af synet og koordinationsevnen helt har fortaget sig. Spørg lægen til råds, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sialanar indeholder natrium og benzoat (E211)

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. maksimaldosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Dette lægemiddel indeholder 2,3 mg benzoat (E211) i hver ml.

3. Sådan skal du give Sialanar til barnet/den unge

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sundhedspersonalet.

Børn og unge i alderen 3 år til < 18 år:

Lægen vil fastsætte den rigtige dosis af Sialanar. Startdosis vil blive beregnet ud fra barnets/den unges vægt. Lægen vil afgøre, hvornår dosen skal øges, med udgangspunkt i nedenstående tabel og ud fra Sialanars virkning og eventuelle bivirkninger (det er derfor, der er flere dosisniveauer i tabellen). De bivirkninger, der kan være forbundet med brugen af Sialanar, er opstillet i punkt 4. Bivirkningerne skal drøftes ved alle besøg hos lægen, også ved de besøg, hvor dosis øges eller sættes ned, samt ved andre lejligheder, hvor du finder det relevant.

Barnet/den unge skal til kontrol hos lægen med regelmæssige mellemrum (mindst hver 3. måned), så det kan sikres, at Sialanar fortsat er det rigtige for barnet/den unge.

Vægt	Dosisniveau 1	Dosisniveau 2	Dosisniveau 3	Dosisniveau 4	Dosisniveau 5
kg	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4,0
23-27	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0

33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6,0
38-42	1,6	3,2	4,8	6,0	6,0
43-47	1,8	3,6	5,4	6,0	6,0
≥48	2,0	4,0	6,0	6,0	6,0

Giv den ordinerede dosis til barnet/den unge tre gange dagligt.

Dosis skal gives 1 time før et måltid eller 2 timer efter et måltid.

Det er vigtigt, at dosis konsekvent gives på samme tidspunkt i forhold til indtagelse af mad. Undgå fødevarer med højt fedtindhold.

Indgivelsesvej

Sialanar indgives gennem munden.

Brugeranvisning

Sådan anvender du den orale sprøjte

Tag det børnesikrede låg af flasken.

Sæt sprøjteadapteren i flaskehalsen (det kan være, apotekspersonalet allerede har gjort det).

Sæt spidsen af den orale sprøjte ind i sprøjteadapteren og sørg for, at den sidder ordentligt fast.



Hold den orale sprøjte på plads og vend bunden i vejret på flasken. Træk forsigtigt stemplet nedad til den ønskede målestreg (se tabellerne for den korrekte dosis). Kontrollér, at du har den korrekte mængde. Den maksimale volumen ved den højeste dosis er 6 ml.



Vend flasken opret igen.

Hold om flasken og fjern den orale sprøjte ved at vride den forsigtigt af.



Før den orale sprøjte ind i barnets/den unges mund og tryk langsomt på stemplet, så lægemidlet sprøjtes ind i munden.

Lad sprøjteadapteren blive siddende i flaskehalsen efter brug.

Sæt låget på igen.

Den orale sprøjte skal vaskes forsigtigt i varmt vand og stilles til tørring, hver gang den har været brugt (dvs. tre gange dagligt). Brug ikke opvaskemaskine.

Hvis barnet/den unge får lægemidlet gennem en sonde, skal sonden skylles med 10 ml vand, efter du har givet medicinen.

Hvis du har givet for meget Sialanar

Det er vigtigt, at du hver gang sørger for at give barnet/den unge den rigtige dosis, så skadevirkninger ved forkert dosering eller overdosering af Sialanar kan undgås.

Kontrollér, at du har trukket den rigtige mængde lægemiddel op i sprøjten, før du giver det til barnet/den unge.

Søg straks lægehjælp, hvis barnet/den unge har fået for meget Sialanar, også selvom han/hun ser ud til at have det fint.

Hvis du har glemt at give barnet/den unge Sialanar

Giv barnet/den unge den næste planlagte dosis på det planlagte tidspunkt. Du må ikke give barnet/den unge en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at give barnet/den unge Sialanar

Sialanar forventes ikke at give abstinenser, når behandlingen stoppes. Lægen kan beslutte af standse behandlingen med Sialanar, hvis bivirkningerne ikke kan håndteres ved at nedsætte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis barnet/den unge får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, skal du straks stoppe behandlingen og søge lægehjælp.

- Forstoppelse – meget almindelig
- Besvær med vandladningen – meget almindelig
- Lungebetændelse – almindelig
- Allergisk reaktion (udslæt, kløe, nældefeber med rødt, hævet og kløende udslæt, besvær med at trække vejret eller synke, svimmelhed) – hyppighed ikke kendt

Følgende bivirkninger kan være tegn på en svær allergisk reaktion. Hvis barnet/den unge får disse bivirkninger, skal du sørge for at transportere ham/hende til nærmeste hospital eller lægevagt og medbringe lægemidlet.

- Hævelse af primært tunge, læber, ansigt eller svælg (kan være tegn på et såkaldt angioødem (bl.a. hævede slimhinder)) – hyppighed ikke kendt

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Mundtørhed
- Forstoppelse
- Diarré

- Opkastning
- Ansigtsrødme
- Tilstoppet næse
- Besvær med vandladningen
- Nedsat sekret i bronkierne
- Irritabilitet

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Infektion i de øvre luftveje (f.eks. forkølelse, ondt i halsen)
- Lungebetændelse
- Urinvejsinfektion
- Sløvhed (søvnighed)
- Ophidselse
- Feber
- Næseblod
- Udslæt

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Dårlig ånde
- Svampeinfektion i halsen
- Unormale sammentrækninger i fordøjelseskanalen ved indtagelse af mad
- En forstyrrelse i muskler og nerver i tarmsystemet, der kan medføre hæmning eller blokering af tarmbevægelserne
- Store pupiller
- Ufrivillige øjenbevægelser
- Hovedpine
- Dehydrering (væskemangel)
- Tørst i varmt vejr

Andre bivirkninger ved antikolinerge lægemidler (hyppigheden i forbindelse med glycopyrronium er ikke kendt)

- Allergisk reaktion (udslæt, kløe, nældefeber, besvær med at trække vejret eller synke, svimmelhed)
- Svær allergisk reaktion (såkaldt angioødem) med hævelse af primært tunge, læber, ansigt eller svælg
- Rastløshed, hyperaktivitet, nedsat opmærksomhedsevne, frustration, humørsvingninger, vredesudbrud eller raserianfald, usædvanlig følsomhed, dybsindighed eller tristhed, tilbøjelighed til gråd, angst
- Søvnbesvær
- Forhøjet tryk i øjet (kan give grøn stær), øget lysfølsomhed, tørre øjne
- Langsom hjerterytme (puls) efterfulgt af hurtig hjerterytme, hjertebanken og uregelmæssige hjerteslag
- Bihulebetændelse
- Kvalme
- Tør hud
- Hæmmet svedafsondring, hvilket kan medføre feber og hedeslag
- Akut trang til vandladning

Det kan indimellem være vanskeligt at opdage bivirkninger hos neurologiske patienter, der ikke rigtig kan sige, hvordan de har det.

Hvis du vurderer, at barnet/den unge får en generende bivirkning i forbindelse med øgning af dosis, skal du nedsætte dosen til det forrige niveau og kontakte lægen.

Sig det til lægen, hvis du bemærker adfærdsmæssige eller andre ændringer hos barnet/den unge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis barnet/den unge får bivirkninger, bør du tale med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Dette lægemiddel skal bruges inden for 2 måneder efter, flasken er blevet åbnet.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke Sialanar, hvis pakningen har været åbnet eller er beskadiget.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sialanar indeholder:

Aktivt stof: glycopyrronium.

Hver ml opløsning indeholder 400 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 320 mikrogram glycopyrronium.

Øvrige indholdsstoffer er natriumbenzoat (E211), (se punkt 2 ”Sialanar indeholder natrium og benzoat”), hindbæraroma (indeholder propylenglycol E1520), sucralose (E955), citronsyre (E330) og rensset vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Sialanar oral opløsning er en klar, farveløs væske. Lægemidlet leveres i en 60 ml eller 250 ml ravgul glasflaske i en æske af karton. Hver æske indeholder en flaske, en 8 ml oral sprøjte og en sprøjteadapter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irland

Fremstiller

Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portugal

Unither Liquid Manufacturing,
1-3 Allée de la Neste,
Z.I. d'en Sigal,
31770 Colomiers,

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.