

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sialanar 320 mikrogram/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 400 mikrogram glykopyrroniumbromid motsvarande 320 mikrogram glykopyrronium.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml innehåller 2,3 mg natriumbensoat (E211).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av allvarlig kronisk dregling hos barn och ungdomar från 3 års ålder med kroniska neurologiska sjukdomar.

4.2. Dosering och administreringsätt

Sialanar ska ordinerar av läkare med erfarenhet av behandling av pediatrika patienter med neurologiska störningar.

Dosering

På grund av bristen på långtidsdata avseende säkerhet rekommenderas Sialanar för kortvarig intermittent användning (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population – barn och ungdomar från 3 års ålder

Doseringsschemat för glykopyrronium baseras på barnets vikt, med en startdos på cirka 12,8 mikrogram/kg per dos (motsvarande 16 mikrogram/kg per dos glykopyrroniumbromid) tre gånger dagligen och ökande med doserna i tabell 1 nedan, var 7:e dag. Dostitrering bör fortgå tills effekt har balanserats mot biverkningar. Dosen justeras vid behov upp eller ned, till en maximal individuell dos på 64 mikrogram/kg kroppsvikt glykopyrronium eller 6 ml (1,9 mg glykopyrronium, motsvarande 2,4 mg glykopyrroniumbromid) tre gånger dagligen, beroende på vilken dos som är lägst. Dostitreringar bör utföras i diskussion med vårdgivaren för att bedöma både effekt och biverkningar tills en godtagbar underhållsdos har uppnåtts.

Biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dos som behövs för att kontrollera symtomen. Det är viktigt att vårdgivaren kontrollerar dosvolymen i sprutan före administrering. Maximal volym av den högsta dosen är 6 ml. Om en känd antikolinerg biverkning inträffar efter att dosen höjts, ska dosen sänkas till den föregående, lägre dosen och biverkningen övervakas (se avsnitt 4.4). Om biverkningen kvarstår ska behandlingen avbrytas. Om förstoppning, urinretention eller pneumoni uppkommer (se avsnitt 4.8) ska behandlingen avbrytas och ordinerande läkare kontaktas.

Yngre barn kan vara känsligare för oönskade händelser och detta bör beaktas vid alla dosjusteringar.

Efter dositreringsperioden ska barnets dregling övervakas tillsammans med vårdgivaren minst var tredje månad, för att bedöma förändringar i effekt och/eller tolerabilitet över tid, och dosen justeras i enlighet med detta.

Tabell 1 visar dosen i ml lösning som ska ges för varje viktintervall vid varje dosökning.

Tabell 1. Doseringstabell för barn och ungdomar med normal njurfunktion.

Vikt	Dosnivå 1	Dosnivå 2	Dosnivå 3	Dosnivå 4	Dosnivå 5
Kg	($\approx 12,8 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 25,6 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 38,4 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 51,2 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 64 \mu\text{g/kg}$) 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 avser $\mu\text{g/kg}$ glykopyrronium

*Maximal individuell dos i detta viktintervall

Särskilda populationer

Pediatrisk population (barn i åldern < 3 år)

Säkerhet och effekt för glykopyrroniumbromid för barn i åldern nyfödda till 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Vuxen population

Sialanar är endast avsett för den pediatrika populationen. Det finns begränsad mängd data från kliniska prövningar om användningen av glykopyrronium i den vuxna populationen med patologisk dregling.

Äldre

Sialanar är endast avsett för den pediatrika populationen. Äldre har längre halveringstid för eliminering och sänkt läkemedelsclearance samt begränsade data till stöd för effekt vid kortvarig användning. Sialanar ska därför inte ges till patienter över 65 år.

Nedsatt leverfunktion

Kliniska studier har inte utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras från den systemiska cirkulationen främst via renal utsöndring, och nedsatt leverfunktion förväntas inte leda till någon kliniskt relevant ökning av den systemiska exponeringen av glykopyrronium.

Nedsatt njurfunktion

Dosen bör sänkas med 30 % hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 90 - \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (se tabell 2).

Läkemedlet är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), inklusive patienter med njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys (se avsnitt 4.3).

Tabell 2. Doseringstabell för barn och ungdomar med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Vikt	Dosnivå 1	Dosnivå 2	Dosnivå 3	Dosnivå 4	Dosnivå 5
Kg	($\approx 8,8 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 17,6 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 27,2 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 36 \mu\text{g/kg}$) ¹	($\approx 44,8 \mu\text{g/kg}$) 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 avser µg/kg glykopyrronium

*Maximal individuell dos i detta viktintervall

Administreringssätt

Endast för oral användning.

Samtidig administrering med mat leder till en uttalad sänkning av systemisk exponering för läkemedlet (se avsnitt 5.2). Doseringen bör vara minst en timme före eller minst två timmar efter måltider eller vid fasta tidpunkter i förhållande till födointag. Fettrik mat bör undvikas. Där samtidig administrering med mat måste göras på grund av barnets särskilda behov, ska läkemedlet doseras konsekvent samtidigt med födointag.

För in sprutadaptorn i flaskans hals. För in den orala doseringssprutans ände i sprutadaptorn och kontrollera att den sitter fast. Vänd flaskan upp och ner. Dra försiktigt ner kolvstången till korrekt nivå (se tabell 1 och 2 ovan för rätt dos). Vänd flaskan upprätt. Ta loss sprutan. Placera sprutan inuti barnets mun och tryck in kolvstången långsamt för att försiktigt frisätta läkemedlet. Om ditt barn får läkemedlet genom en matningssond, spola sonden med 10 ml vatten efter att du har gett läkemedlet.

Sprutan ska tvättas försiktigt med varmt vatten och tillåtas att torka efter varje användning (dvs. tre gånger per dag). Använd inte diskmaskin.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning.

Glaukom.

Urinretention.

Gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73m²), inklusive njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys.

Anamnes på intestinal obstruktion, ulcerös kolit, paralytisk ileus, pylorusstenos och myasthenia gravis.

Samtidig behandling med kaliumklorid i fast oral formulering och antikolinergika (se avsnitt 4.5).

4.4. Varningar och försiktighet

Antikolinerga effekter

Antikolinerga effekter såsom urinretention, förstoppning och överhettning till följd av hämmad svettning kan vara dosberoende och svårbedömd hos ett barn med funktionshinder. Övervakning av läkare och vårdgivare krävs samtidigt som nedanstående hanteringsanvisningar måste följas:

Vårdgivaren ska avbryta behandlingen och söka hjälp av den ordinerande läkaren i följande fall:

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

Efter utvärdering av händelsen kommer den ordinerande läkaren att besluta om behandlingen bör förbli avbruten eller om den ska fortsätta med lägre dos (se avsnitt 4.2).

Avsaknad av långtidsdata avseende säkerhet

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

Lindrig till måttlig sialorré

På grund av den låga sannolikheten för nytta och den kända profilen för biverkningar bör Sialanar inte ges till barn med lindrig till måttlig sialorré.

Hjärtat

Glykopyrronium bör ges med försiktighet till patienter med akut hjärtinfarkt, hypertoni, kranskärslsjukdom, hjärtarytmier och tillstånd som kännetecknas av takykardi (inräknat tyreotoxikos, hjärtinsufficiens, hjärtkirurgi) på grund av den potentiella ökningen av hjärtfrekvens, blodtryck och rytmrubbningar som framkallas av dess administrering (se avsnitt 4.8). Vårdgivaren bör rekommenderas att mäta barnets puls om barnet inte verkar må bra och rapportera en mycket snabb eller mycket långsam hjärtfrekvens.

Magtarmkanalen

Antimuskarina läkemedel såsom glykopyrronium bör ges med försiktighet till patienter med gastroesofagal refluxsjukdom, tidigare förstoppning och diarré.

Dentala sjukdomar

Eftersom en minskad salivavsöndring kan öka risken för sjukdomar i munhålan och tandköttet är det viktigt att patienterna genomgår tillräcklig daglig tandhygien och regelbundna tandvårdskontroller.

Respiratoriska sjukdomar

Glykopyrronium kan orsaka förtjockade sekret, som kan öka risken för luftvägsinfektion och pneumoni (se avsnitt 4.8). Behandling med glykopyrronium ska avbrytas vid samtidig pneumoni.

Centrala nervsystemet (CNS)-biverkningar

Ökade effekter på CNS har rapporterats i kliniska prövningar, bland annat följande: irritabilitet, dåsighet, rastlöshet, överaktivitet, förkortad uppmärksamhetsperiod, frustration, humörförändringar, raserianfall eller explosivt beteende, överdriven känslighet, allvarlighet eller nedstämdhet, täta gråtattacker och rädsla (se avsnitt 4.8). Beteendeförändringar bör övervakas.

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

Barn under 3 år

Sialanar rekommenderas inte till barn under 3 år till följd av mycket begränsade data avseende glykopyrroniums effekt och säkerhet i denna åldersgrupp.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per maximal dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 2,3 mg natriumbensoat (E211) per ml.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Pediatrisk population

Det finns begränsade tillgängliga data avseende interaktioner med andra läkemedel i den pediatrika åldersgruppen.

Följande interaktionsinformation avseende läkemedel är relevant för glykopyrronium.

Kontraindikationer vid samtidig användning (se avsnitt 4.3)

Fast oral formulering av kaliumklorid

Glykopyrronium kan potentiella risken för övre gastrointestinal skada förknippad med orala fasta formuleringar av kaliumklorid. Detta på grund av förlängd gastrointestinal passagetid med en hög lokal koncentration av kaliumjoner som följd. Ett samband har setts med blödning i övre gastrointestinalkanalen och tunntarmssår, stenosis, perforering och obstruktion.

Antikolinergika

Samtidig användning av antikolinergika kan öka risken för antikolinerga biverkningar.

Antikolinergika kan försena gastrointestinal absorption av andra antikolinergika som ges oralt och kan även öka risken för antikolinerga biverkningar.

Samtidig användning ska övervägas med försiktighet

Antispasmodika

Glykopyrronium kan motverka de farmakologiska effekterna av gastrointestinala prokinetiska aktiva substanser såsom domperidon och metoklopramid.

Topiramat

Glykopyrronium kan potentiella effekterna av oligohydros och hypertermi i samband med användningen av topiramat, särskilt hos pediatrika patienter.

Sederande antihistaminer

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

Neuroleptika/antipsykotika

Effekterna av aktiva substanser såsom fenotiaziner, klopazin och haloperidol kan vara potentiella. Dosen av antikolinergika och/eller neuroleptika/antipsykotika kan behöva sänkas.

Skelettmuskelavslappnande medel

Användning av antikolinergika efter administrering av botulinumtoxin kan potentiera systemiska antikolinerga effekter.

Tricykliska antidepressiva och MAO-hämmare

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

Opioider

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

Kortikosteroider

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

Övrigt

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

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Där så är lämpligt ska effektiv preventivmetod övervägas före behandling av kvinnor i fertil ålder.

Graviditet

Det finns inga data avseende användningen av Sialanar hos gravida kvinnor. Bedömningen av reproduktiva effektmått för glykopyrronium är begränsad (se avsnitt 5.3). Glykopyrronium är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Säkerhet vid amning har inte fastställts. Användning under amning är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekterna av Sialanar på manlig eller kvinnlig fertilitet. Reproduktionsförmåga hos råttor som får glykopyrronium uppvisar en sänkning av dräktighetsprocenten och i överlevnadstalen vid avvänjning. Det saknas allmänt tillgängliga data för en tillräcklig bedömning av effekterna på reproduktionsorganen hos unga vuxna (se avsnitt 5.3).

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sialanar har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. De antikolinerga effekterna av glykopyrronium kan orsaka dimsyn, yrsel och andra effekter som kan försämra en patients förmåga vid färdigheter såsom att framföra fordon, cykla och använda maskiner. Biverkningarna ökar med ökande dos.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar är vanliga med glykopyrronium till följd av dess kända farmakodynamiska antikolinerga effekter. De vanligaste biverkningarna är muntorrhet (11%), förstoppning (20%), diarré (18%), kräkning (18%), urinretention (15%), flushing (övergående hudrodnad) (11%) och nästäppa (11%). Biverkningar är vanligare vid högre doser och långvarig användning.

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats i litteraturen för prövningar med glykopyrronium mot sialorré i den pediatrika populationen (omfattar 2 placebokontrollerade prövningar, en okontrollerad säkerhetsstudie där glykopyrronium användes i 6 månader, samt 3 understödjande studier med data över biverkningar i målpopulationen) listas i enlighet med MedDRA-klassificeringen av organsystem (tabell 3). Inom varje klass av organsystem ordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste reaktionerna först. Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningarnas frekvens definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Lista över biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Pneumoni	Vanliga
Urinvägsinfektion	Vanliga
Psykiska störningar	
Irritabilitet	Mycket vanliga
Agitation	Vanliga
Dåsighet	Vanliga
Rastlöshet	Ingen känd frekvens
Överaktivitet	Ingen känd frekvens
Förkortad uppmärksamhetsperiod	Ingen känd frekvens
Frustration	Ingen känd frekvens
Humörförändringar	Ingen känd frekvens
Raserianfall	Ingen känd frekvens
Intermittent explosivitet	Ingen känd frekvens
Känslighet, extrem blyghet och social tillbakadragenhet	Ingen känd frekvens
Nedstämdhet	Ingen känd frekvens
Gråtattacker	Ingen känd frekvens
Rädsla	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Mindre vanliga
Sömnsvårigheter	Ingen känd frekvens
Ögon	
Mydriasis	Mindre vanliga
Nystagmus	Mindre vanliga
Trångvinkelglaukom	Ingen känd frekvens
Fotofobi	Ingen känd frekvens
Torra ögon	Ingen känd frekvens
Hjärtat	
Flushing (värmekänsla i huden)	Mycket vanliga
Övergående bradykardi	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Nästäppa	Mycket vanliga
Epistaxis	Vanliga
Sänkt bronkiell sekretproduktion	Mycket vanliga
Sinuit	Ingen känd frekvens

Biverkningar	Frekvenskategori
Magtarmkanalen	
Muntorrhet	Mycket vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga
Kräkningar	Mycket vanliga
Halitos	Mindre vanliga
Esofagal candidiasis	Mindre vanliga
Gastrointestinala motilitetsstörningar	Mindre vanliga
Pseudo-obstruktion	Mindre vanliga
Illamående	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	
Utslag	Vanliga
Torr hud	Ingen känd frekvens
Hämning av svettning	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	
Urinretention	Mycket vanliga
Urinträngningar	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Pyrexia	Vanliga
Uttorkning	Mindre vanliga
Törst vid varmt väder	Mindre vanliga
Angioödem	Ingen känd frekvens
Allergisk reaktion	Ingen känd frekvens

Beskrivning av valda biverkningar

Urinretention

Urinretention är en känd biverkning i samband med antikolinerga läkemedel (15 %). Behandling med glykopyrronium bör avbrytas tills urinretentionen gått tillbaka.

Pneumoni

Pneumoni är en känd biverkning i samband med antikolinerga läkemedel (7,9 %). Behandling med glykopyrronium bör avbrytas tills pneumonin gått tillbaka.

Förstoppning

Förstoppning är en känd biverkning i samband med antikolinerga läkemedel (30 %). Behandling med glykopyrronium bör avbrytas tills förstoppningen gått tillbaka.

Centrala Nervsystemet

Även om glykopyrronium har begränsad förmåga att passera blod-hjärnbarriären har ökade effekter på centrala nervsystemet rapporterats i kliniska prövningar (23 %). Sådana effekter bör diskuteras med vårdgivaren när behandlingen utvärderas och en dosminskning övervägas (se avsnitt 4.4).

Hjärtat

Glykopyrronium har en känd effekt på hjärtfrekvens och blodtryck vid doser som används under anestesi, dock har inte kliniska prövningar på barn med kroniskt dreglande uppvisat denna effekt. En effekt på det kardiovaskulära systemet bör övervägas vid bedömning av tolerabilitet (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9. Överdoser

Symtom

Överdosis av glykopyrronium kan leda till antikolinergiskt syndrom, framkallat av hämningen av kolinerg neurotransmission på platserna för muskarinreceptorer. Kliniska manifestationer orsakas av CNS-effekter, effekter på perifera nervsystemet, eller båda. Vanliga manifestationer är ansiktsrodnad, torr hud och torra slemhinnor, mydriasis med försämrade akkommodation, påverkan på det psykiska tillståndet och feber. Ytterligare manifestationer är sinustakykardi, minskade tarmljud, paralytisk ileus, urinretention, hypertoni, tremor och myoklonier.

Hantering

Patienter som uppvisar antikolinerg toxicitet ska föras till närmaste akutmottagning med avancerad livsuppehållande utrustning. Prehospital gastrointestinal dekontaminering med aktivt kol rekommenderas inte på grund av risken för somnolens och krampanfall vilket kan resultera i pulmonell aspiration. På sjukhuset kan aktivt kol ges om patientens luftvägar kan skyddas i tillräcklig grad. Fysostigmin rekommenderas vid samtidig takyarytmi med efterföljande hemodynamisk påverkan, svårbehandlade krampanfall, svår agitation eller psykos.

Patienter och/eller föräldrar/vårdgivare ska informeras för att säkerställa att rätt dos ges varje gång. Detta för att förebygga skadliga följder av antikolinerga reaktioner av glykopyrronium som ses vid doseringsfel eller överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för funktionella gastrointestinala besvär, syntetiska antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar, ATC-kod: A03AB02.

Verkningsmekanism

Glykopyrronium är ett kvartärt ammonium-antimuskarint läkemedel med perifera effekter som liknar effekterna av atropin.

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

Farmakodynamisk effekt

Salivavsöndringen medieras främst av parasympatisk innervation av spottkörtlarna. Glykopyrronium hämmar kompetitivt kolinerga muskarinreceptorer i spottkörtlar och andra perifera vävnader, och minskar därmed indirekt salivavsöndringen. Glykopyrronium har liten effekt på kolinerga stimuli på nikotinacetylkinoreceptorer, på strukturer som innerveras av postganglioniska kolinerga neuron, samt på glatt muskulatur som svarar på acetylkinolin men saknar kolinerg innervation.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Zeller *et al* 2012a utvärderade effekten av glykopyrroniumbromid oral lösning (1 mg/5 ml) vid behandling av problemartat dreglande förknippat med cerebral pares och andra neurologiska tillstånd. Trettioåtta patienter i åldern 3–23 år som vägde minst 12,2 kg (27 lb) med svårt dreglande (fuktig trasa 5–7 dagar/vecka) randomiserades till åtta veckors behandling med glykopyrronium (n = 20), 20–100 µg/kg (inte över 3 mg totalt) tre gånger dagligen, eller matchande placebo (n = 18). De första fyra veckorna var en individuell titreringsperiod i fasta steg beroende på svaret, följt av en 4-veckors underhållsbehandling. Det primära effektmåttet var svarsfrekvensen, definierad som procentandelen som visade en förbättring på ≥ 3 poäng på den modifierade Teacher's Drooling Scale (mTDS). Den primära analyspopulationen ändrades till att enbart omfatta patienter som var 3–16 år, vilket gav 19 patienter i gruppen glykopyrrolat oral lösning och 17 i placebogruppen. Svarsfrekvensen definierades som förbättring med minst 3 poäng i modifierad Teacher's Drooling Scale (mTDS).

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

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

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

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Biotillgängligheten av oralt glykopyrronium hos barn låg mellan den hos vuxna i fastande och icke-fastande tillstånd.

Distribution

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

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

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

I en studie av friska vuxna resulterade en 2 000 µg engångsdos av glykopyrroniumbromid i ett AUC på 2,39 µg.h/l (fastande). Ett AUC_{0-6 h} på 8,64 µg.h/l sågs efter 6 µg/kg intravenöst glykopyrronium.

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

Eliminering

Den primära elimineringsvägen för glykopyrronium är via renal utsöndring, främst som oförändrat läkemedel. Cirka 65 % av en intravenös dos utsöndras renalt inom de första 24 timmarna. En liten andel (~5 %) elimineras i gallan.

Halveringstiden för eliminering av glykopyrronium verkar vara beroende av administreringsvägen, dvs. $0,83 \pm 0,27$ timmar efter intravenös administrering, 75 minuter efter intramuskulär administrering och cirka 2,5–4 timmar efter oral (lösning) administrering, även om detta återigen var högst varierande. Att de sista två halveringstiderna, särskilt den för oral administrering, är längre än den för intravenös administrering återspeglar troligen glykopyrroniums komplexa absorption och distribution genom varje administreringsväg. Det är möjligt att förlängd absorption efter oral administrering innebär en snabbare eliminering än absorption (kallas flip-flop-kinetik, kännetecknat av $K_a < K_e$).

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

En genomsnittlig ökning av total systemisk exponering (AUC_{last}) på upp till 1,4 gånger sågs hos vuxna patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 ml/min/1,73m²) och upp till 2,2 gånger hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt (uppskattad GFR <30 ml/min/1,73m²). En dosminskning på 30 % (se tabell 2) krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Glykopyrronium är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Övrigt

Baseline-egenskaper

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

Nedsatt leverfunktion

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

Mat

Samtidig administrering med mat leder till en uttalad sänkning i systemisk exponering för glykopyrronium (se avsnitt 4.2).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data, inräknat studier av genotoxicitet eller karcinogenicitet, har inte utförts för Sialanar. Begränsade icke-kliniska data, baserade på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi eller upprepad dostoicitet, tyder inte på några särskilda risker för människa.

Toxicitet efter engångsdos glykopyrronium har testats i en rad undersökningar, men endast begränsade experimentdata finns tillgängliga. Vid oral administrering rapporterades höga LD₅₀-värden på 550 mg/kg hos möss och över 1 000 mg/kg hos råttor. Vid högre doser hos råttor (1 500–2 000 mg/kg) sågs tremor, kloniska och toniska konvulsioner och ansträngd andning före dödsfall, på grund av andningssvikt.

Kronisk oral administrering av glykopyrronium vid doser på 4, 16 och 64 mg/kg i upp till 27 veckor hos hundar producerade mydriasis, cykloplegi, muntorrhet, illamående, tillfällig lakrimation, injektion av sclera och rinorré.

Säkerhetsmarginaler kan inte extrapoleras till den pediatrika populationen, eftersom det saknas tillgängliga exponeringsdata från upprepade studier av dostoikologi och inga studier har utförts på juvenila djur med glykopyrronium.

Data avseende reproduktiva effektmått för glykopyrronium är mycket begränsade. En reduktion av corpora lutea sågs hos honråttor som gavs glykopyrronium. Inga effekter på fertiliteten sågs hos hanråttor. Reproduktionen hos råttor som fått glykopyrronium uppvisar en sänkning av dräktighetsprocenten och i överlevnadstalen vid avvänjning. Signifikansen av de icke-kliniska fynden för människor är oklar, och bristen på läkemedelsdata från människor leder till att glykopyrronium är kontraindicerat för gravida kvinnor. Det saknas allmänt tillgängliga data för en tillräcklig bedömning av effekterna på reproduktionsorganen hos unga vuxna, och säkerheten vid human graviditet har inte fastställts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat (E211)
Hallonarom (innehållande propylenglykol E1520)
Sukralos (E955)
Citronsyra (E330)
Renat vatten

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3. Hållbarhet

3 år.

Kasseras 2 månader efter första öppnandet.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska med en barnskyddande garantiförslutning av högdensitetspolyeten med expanderad film av lågdensitetspolyeten. Flaskan innehåller 60 ml eller 250 ml oral lösning.

Förpackningsstorlek om en flaska, en 8 ml spruta för oral användning av lågdensitetspolyeten (0,1 ml-graderingar) och en sprutadapter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 17 juni 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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,
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten;
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Sialanar i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inklusive kommunikationsmedia, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Programmets målsättningar:

- Att tillhandahålla information om administreringen av Sialanar, särskilt om den precisa användningen av ordinerad dos, att administrering ska ske före måltider, att Sialanar inte ska administreras med fettrika måltider, användningen av den orala sprutan och att administreringstabellen i slutet av påminnelsekortet måste fyllas i för patientens vårdare för att påminna vårdaren om rätt dos för barnet.
- Att tillhandahålla information om hanteringen och minimeringen av antikolinerga reaktioner, särskilt om hanteringen av förstoppning, urinretention, pneumoni, risk för överhettning, CNS-effekter eller överdos; samt om allergiska reaktioner. Dessutom ska materialet betona hur svårt det är att upptäcka antikolinerga reaktioner i den behandlade populationen och att dosen måste sänkas till den föregående vid misstänkta biverkningsreaktioner och att läkare måste kontaktas. Materialet ska dessutom framhålla vikten av att undvika exponering för varmt väder och överhettning; risken för karies i samband med sänkt salivavsöndring och behovet av regelbunden tandhygien och tandvårdskontroller och kravet att pulsen måste kontrolleras regelbundet.

I varje medlemsstat där Sialanar marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att all vårdpersonal och alla patienter/vårdare som förväntas ordinera, lämna ut eller använda Sialanar har tillgång till eller förses med följande utbildningspaket:

Utbildningspaketet för läkare bör innehålla följande:

- Produktresumén.
- Kommentarer om vikten av att rapportera om särskilda biverkningsreaktioner, dvs. urinretention, förstoppning, pneumoni, allergiska reaktioner, tandkaries, kardiovaskulära effekter, CNS-effekt och överhettning.
- Ordinerarens checklista, som ska innehålla följande centrala meddelanden:
 - Information om administreringen av Sialanar.
 - Hantering och minimering av antikolinerga reaktioner.
- Informationspaketet för patienter bör innehålla:
 - Bipacksedeln.
 - Påminnelsekortet för patientvårdaren, som ska innehålla följande centrala meddelanden:
 - Information om administreringen av Sialanar.
 - Hantering och minimering av antikolinerga reaktioner.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sialanar 320 mikrogram/ml oral lösning
glykopyrronium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 400 mikrogram glykopyrroniumbromid motsvarande 320 mikrogram glykopyrronium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning

En 60 ml flaska
En 8 ml spruta för oral användning
En sprutadapter.
En 250 ml flaska
En 8 ml spruta för oral användning
En sprutadapter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Används inom 2 månader efter första öppnandet.

Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1135/001 – 250 ml flaska

EU/1/16/1135/002 – 60 ml flaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sialanar
Oral lösning

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
GLASFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sialanar 320 mikrogram/ml oral lösning
glykopyrronium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 400 mikrogram glykopyrroniumbromid motsvarande 320 mikrogram glykopyrronium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning
60 ml
250 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Används inom 2 månader efter första öppnandet.
Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1135/001 – 250 ml flaska
EU/1/16/1135/002 – 60 ml flaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Sialanar 320 mikrogram/ml oral lösning glykopyrronium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sialanar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ger Sialanar
3. Hur du använder Sialanar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sialanar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sialanar är och vad det används för

Sialanar innehåller den aktiva substansen glykopyrronium.

Glykopyrronium tillhör en grupp läkemedel som kallas kvartära ammoniumantikolinergika, som är medel som blockerar eller minskar signalöverföringen mellan nervceller. Denna minskade signalöverföring kan avaktivera cellerna som producerar saliv.

Sialanar används för att behandla överproduktion av saliv hos barn och ungdomar från 3 års ålder.

Dregling eller överproduktion av saliv är ett vanligt symtom vid många sjukdomar i nerverna och musklerna. Det orsakas främst av försämrad kontroll av musklerna i ansiktet. Akut ökad dregling kan vara förknippad med inflammation, tandinfektioner eller infektioner i munnen.

Sialanar verkar på spottkörtlarna för att minska salivproduktionen.

2. Vad du behöver veta innan du ger Sialanar

Ge inte Sialanar om ditt barn/din tonåring:

- är allergiskt mot glykopyrronium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- är gravid eller ammar
- har glaukom (förhöjt tryck i ögat)
- inte förmår att fullständigt tömma blåsan (urinretention)
- har svår njursjukdom
- har en förträngning i magen (pylorusstenos) eller tarmarna som orsakar kräkningar
- har diarré (ofta förekommande, lös och vattnig avföring)
- har ulcerös kolit (inflammation i tarmen)
- har smärta och svullnad i magen (paralytisk ileus)
- har myasthenia gravis (muskelsvaghet och trötthet)
- tar något av följande läkemedel (se avsnittet Andra läkemedel och Sialanar):
fast läkemedelsform (t.ex. tabletter eller kapslar) av kaliumklorid som ska sväljas,

antikolinerga läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du ger Sialanar, om ditt barn har:

- hjärtsjukdom, hjärtsvikt, oregelbundna hjärtslag eller högt blodtryck
- matsmältningsrubbningar (förstoppning; kronisk halsbränna och dålig matsmältning)
- hög kroppstemperatur (feber)
- oförmåga att svettas normalt
- njurproblem eller svårighet att kissa
- påverkad blod-hjärnbarriär (lagret av celler som omger hjärnan)

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller ditt barn, tala med läkare eller apotekspersonal innan du ger Sialanar.

Avbryt behandlingen och rådgör med förskrivande läkare i följande fall:

- lunginflammation
- allergisk reaktion
- svårt att tömma blåsan (urinretention)
- beteendeförändringar
- förstoppning
- feber

Undvik att utsätta barnet för hetta eller mycket hög temperatur (varmt väder, hög rumstemperatur). Detta för att undvika överhettning och risken för värmeslag. Tala med barnets läkare vid varm väderlek för att se om dosen av Sialanar bör sänkas.

Minskad salivavsöndring kan öka risken för tandsjukdom. Barnets tänder bör därför borstas varje dag och barnet bör genomgå regelbundna tandvårdskontroller.

Barn med njurproblem kan få en lägre dos.

Kontrollera barnets puls om det inte verkar må bra. Rapportera en mycket långsam eller mycket snabb hjärtfrekvens till läkaren.

Långtidsanvändning

Effekt och säkerhet vid långtidsanvändning av Sialanar har inte studerats vid användning längre än 24 veckor. Fortsatt användning av Sialanar bör diskuteras med barnets läkare var 3:e månad, för att kontrollera att Sialanar fortfarande är rätt för barnet.

Barn under 3 år

Använd inte detta läkemedel till barn under 3 år, eftersom det är en läkemedelsform som ska sväljas och dosen är specifik för användning till barn och ungdomar från 3 års ålder.

Andra läkemedel och Sialanar

Tala om för läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om Sialanar tas med följande läkemedel, kan det påverka hur Sialanar eller de listade läkemedlen verkar eller det kan öka risken för biverkningar:

- **kaliumklorid** fast läkemedelsform (t.ex. tabletter eller kapslar) som ska sväljas (se ovanstående avsnitt "Ge inte Sialanar om barnet eller tonåringen")
- **antikolinerga läkemedel** (se ovanstående avsnitt "Ge inte Sialanar om barnet eller tonåringen")
- **antispasmodika** som används för behandling av illamående eller kräkningar t.ex. domperidon och metoklopramid

- **topiramat** som används för behandling av epilepsi
- **antihistaminer**, som används för behandling av vissa allergier
- **neuroleptika/antipsykotika** (klozapin, haloperidol, fentiazin), som används för behandling av vissa psykiska sjukdomar
- **skelettmuskelavslappande medel** (botulinumtoxin)
- **antidepressiva** (tricykliska antidepressiva)
- **opioider** som används för behandling av svår smärta
- **kortikosteroider**, som används för behandling av inflammatoriska sjukdomar

Tala med läkare eller apotekspersonal för att få mer information om läkemedel som ska undvikas medan man tar Sialanar.

Graviditet och amning

Detta läkemedel är avsett för användning till barn och ungdomar. Sialanar får inte ges om patienten är gravid (eller kan vara gravid), eller ammar (se avsnitt 2 ”Ge inte Sialanar om barnet eller tonåringen”). Diskutera med barnets läkare om det finns ett behov av preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Sialanar kan påverka syn och koordinationsförmåga. Detta kan påverka förmågan vid färdigheter såsom att framföra fordon, cykla eller använda maskiner. Efter att ha fått Sialanar bör inte patienten framföra fordon, cykla eller använda maskiner förrän effekten på dennes syn och koordinationsförmåga helt avtagit. Rådfråga din läkare om du har ytterligare frågor.

Sialanar innehåller natrium och bensoat (E211)

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per maximal dos, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”. Detta läkemedel innehåller 2,3 mg bensoat (E211) i varje ml.

3. Hur du använder Sialanar

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Barn och ungdomar från 3 år till yngre än 18 år:

Läkaren kommer att besluta vad som är rätt dos av Sialanar. Den första dosen kommer att beräknas utifrån barnets vikt. Dosökningar beslutas av barnets läkare, med nedanstående tabell som riktlinje. Dosökningar kommer att bero både på effekten av Sialanar och eventuella biverkningar som patienten upplever (därför visas flera dosnivåer i nedanstående tabell). Avsnitt 4 omfattar eventuella biverkningar i samband med användningen av Sialanar. Dessa bör diskuteras med barnets läkare vid alla läkarkontakter, inklusive de tillfällen där en ökning och sänkning av dosen diskuteras, och vid andra tillfällen om du känner oro.

Barnet bör övervakas regelbundet (minst var 3:e månad) för att kontrollera att Sialanar fortfarande är rätt behandling för barnet.

Vikt	Dosnivå 1	Dosnivå 2	Dosnivå 3	Dosnivå 4	Dosnivå 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

Ge dosen som läkaren har ordinerat till barnet tre gånger om dagen.

Dosen bör ges 1 timme före måltider eller 2 timmar efter måltider.

Det är viktigt att dosen ges vid samma tid varje gång i förhållande till födointag. Ge inte läkemedlet tillsammans med fettrik mat.

Hur läkemedlet ska tas

Sialanar ska tas genom munnen.

Användaranvisningar

Hur den orala doseringssprutan används

Ta av den barnskyddande förslutningen från flaskan.

För in sprutadaptorn med hålet in i flaskans hals (detta kan redan ha gjorts av apotekspersonalen).

För in sprutans ände i sprutadaptorn och kontrollera att den sitter fast.



Håll sprutan på plats och vänd flaskan upp och ner. Dra försiktigt ner kolvstången till korrekt nivå (se tabellerna för rätt dos). Kontrollera att du har rätt nivå. Den maximala volymen av den högsta dosen är 6 ml.



Vänd flaskan upprätt.

Ta loss sprutan genom att hålla flaskan och vrida den orala sprutan försiktigt.



Placera sprutan inuti barnets mun och tryck in kolvstången långsamt för att försiktigt frisätta läkemedlet.

Efter användning, lämna kvar sprutadaptorn i flaskans hals.

Sätt tillbaka förslutningen.

Sprutan ska tvättas försiktigt med varmt vatten och tillåtas att torka efter varje användning (dvs. tre gånger per dag). Använd inte diskmaskin.

Om ditt barn får läkemedlet genom en matningssond, spola sonden med 10 ml vatten efter du har gett läkemedlet.

Om du har gett för stor mängd av Sialanar

Det är viktigt att se till att rätt dos ges varje gång, för att förebygga skadliga effekter av Sialanar på grund av doseringsfel eller överdos.

Kontrollera att du har dragit upp till rätt nivå på sprutan innan du ger Sialanar.

Kontakta omedelbart läkare om barnet ges för mycket Sialanar, även om barnet verkar må bra.

Om du har glömt att ge Sialanar

Ge nästa dos när det är dags för den. Ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ge ditt barn Sialanar

Sialanar förväntas inte ge några besvär när behandlingen upphör. Barnets läkare kan besluta att avbryta behandlingen med Sialanar om biverkningar inte kan hanteras genom att sänka dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om någon av följande allvarliga biverkningar uppkommer, sluta använda läkemedlet och kontakta omedelbart läkare:

- förstoppning (svårt att få ut avföringen) – mycket vanlig
- svårt att kissa (urinretention) – mycket vanlig
- pneumoni (svår lunginflammation) – vanlig
- allergisk reaktion (utslag, klåda, röda upphöjda kliande utslag (nässelfeber), svårighet att andas eller svälja, yrsel) – har rapporterats

Följande biverkningar kan vara ett tecken på en allvarlig allergisk reaktion. Om de uppkommer, sluta att ta Sialanar och kontakta omedelbart läkare eller närmaste akutmottagning och ta med dig läkemedlet:

- svullnad av tunga, läppar, ansikte eller svalg (möjliga tecken på angioödem) – har rapporterats

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- muntorrhet
- svårt att få ut avföringen (förstoppning)
- diarré
- kräkningar
- flushing (övergående hudrodnad)
- nästäppa
- oförmåga att fullständigt tömma blåsan (urinretention)
- minskad sekretproduktion i bröstet
- irritabilitet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- övre luftvägsinfektion (infektion i bröstkorgen)
- pneumoni (svår lunginflammation)

- urinvägsinfektion
- dåsighet (sömnighet)
- oro (agitation)
- feber (pyrexia)
- näsblod (epistaxis)
- utslag

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- dålig andedräkt (halitos)
- svampinfektion (torsk) i halsen (candidainfektion i esofagus)
- onormala sammandragningar i magtarmkanalen vid intag av mat (gastrointestinala motilitetsstörningar)
- en störning i tarmens muskler och nerver som orsakar tilltäppning eller blockering (pseudoobstruktion)
- vidgning av ögats pupill (mydriasis)
- ofrivilliga ögonrörelser (nystagmus)
- huvudvärk
- uttorkning
- törst vid varmt väder

Andra biverkningar som inträffar med antikolinergika men vars frekvens med glykopyrronium inte är känd

- allergisk reaktion (utslag, klåda, röda upphöjda kliande utslag (nässelfeber), svårighet att andas eller svälja, yrsel)
- allvarlig allergisk reaktion (angioödem); symtomen omfattar svullnad, främst av tunga, läppar, ansikte eller svalg
- rastlöshet; överaktivitet; förkortad uppmärksamhetsperiod; frustration; humörförändringar; raserianfall eller explosivt beteende; överdriven känslighet; allvarlighet eller nedstämdhet; täta gråtattacker; rädsla
- insomni (svårt att sova)
- förhöjt tryck i ögat (som kan orsaka glaukom); fotofobi (ljuskänslighet); torra ögon
- långsam hjärtfrekvens följt av snabb hjärtfrekvens, hjärklappning och oregelbundna hjärtslag
- inflammation och svullnad av bihålorna (sinuit)
- illamående
- torr hud
- nedsatt förmåga att svettas, vilket kan orsaka feber och värmeslag
- plötsligt behov av att kissa

Biverkningar kan ibland vara svåra att känna igen hos patienter med neurologiska problem som inte riktigt kan berätta hur de mår.

Sänk dosen till den du tidigare använde och kontakta läkare om du tror att en besvärlig biverkning uppkommer efter att du har höjt en dos.

Berätta för läkaren om du märker några beteendeförändringar eller några andra förändringar hos barnet.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sialanar ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25°C.

Detta läkemedel måste användas inom 2 månader efter första öppnandet av flaskan.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter "Utg.dat.". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Sialanar ska inte användas om förpackningen har öppnats eller skadats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är glykopyrronium.

Varje ml lösning innehåller 400 mikrogram glykopyrroniumbromid motsvarande 320 mikrogram glykopyrronium.

Övriga innehållsämnen är natriumbensoat (E211) (se avsnitt 2 "Sialanar innehåller natrium och bensoat"), hallonarom (innehållande propylenglykol E1520), sukralos (E955), citronsyra (E330) och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sialanar oral lösning är en klar, färglös vätska. Det tillhandahålls i en 60 ml och 250 ml bärnstensfärgad glasflaska i en pappkartong. Varje kartong innehåller en flaska, en 8 ml spruta för oral användning och en sprutadapter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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,
Frankrike

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.