

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1 LEGEMIDLETS NAVN

Sialanar 320 mikrogram/ml mikstur, oppløsning.

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 400 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 320 mikrogram glykopyrronium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3 LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av alvorlig sialoré (kronisk patologisk sikling) hos barn og ungdom i alderen 3 år og oppover med kroniske nevrologiske lidelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Sialanar bør forskrives av leger med erfaring innen behandling av barn med nevrologiske lidelser.

Dosering

På grunn av manglende langsiktige sikkerhetsdata anbefales Sialanar for kortvarig intermitterende bruk (se pkt.4.4).

Pediatrisk populasjon – barn og ungdom i alderen 3 år og oppover

Doseringsplanen for glykopyrronium er basert på barnets vekt og starter med omtrent 12,8 mikrogram/kg per dose (tilsvarende 16 mikrogram/kg per dose glykopyrroniumbromid), tre ganger daglig og økende i henhold til dosene som vist i tabell 1 nedenfor, hver 7. dag. Dosetitrering skal fortsettes til effekt balanseres med bivirkninger, og justeres opp eller ned etter behov. Maksimal individuell dose er 64 mikrogram/kg kroppsvekt glykopyrronium eller 6 ml (1,9 mg glykopyrronium, tilsvarende 2,4 mg glykopyrroniumbromid) tre ganger daglig, avhengig av hva som er lavest. Dosetitreringene skal utføres i samråd med omsorgsperson, for å vurdere både effekt og bivirkninger, til en akseptabel vedlikeholdsdose er oppnådd.

Bivirkningene kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen som er nødvendig for å kontrollere symptomene. Det er viktig at omsorgspersonen sjekker dosevolumet i sprøyten før den administreres. Maksimalt volum for den høyeste dosen er 6 ml. Dersom det forekommer en kjent antikolinerg bivirkning når dosen økes, skal dosen reduseres til den forrige lavere dosen og hendelsen skal overvåkes (se pkt.4.4). Hvis bivirkningen ikke avtar, bør behandlingen seponeres. Dersom det forekommer forstoppelse, urinretensjon eller lungebetennelse (se pkt.4.8), skal behandlingen seponeres og den forskrivende legen kontaktes.

Yngre barn kan være mer følsomme for bivirkninger, og dette må tas hensyn til ved dosejusteringer.

Etter dosetitreringsperioden skal barnets sialoré overvåkes i samarbeid med omsorgspersonen, ved tidsintervaller på ikke mer enn 3 måneder, for å vurdere endring i effekt og/eller tolerabilitet over tid og dosen skal justeres tilsvarende.

Tabell 1 viser dosen i ml oppløsning som skal gis for hvert vektområde ved hver doseøkning.

Tabell 1. Doseringstabell for barn og unge med normal nyrefunksjon.

Vekt	Dosenivå 1	Dosenivå 2	Dosenivå 3	Dosenivå 4	Dosenivå 5
Kg	(~12,8 mikrog/kg) ¹	(~25,6 mikrog/kg) ¹	(~38,4 mikrog/kg) ¹	(~51,2 mikrog/kg) ¹	(~64 mikrog/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 henviser til µg/kg glykopyrronium

*Maksimal individuell dose i dette vektområdet

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon (barn <3 år)

Sikkerhet og effekt av Sialanar hos barn i alderen nyfødte til 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Voksen populasjon

Sialanar er indisert utelukkende for pediatrik populasjon. Det finnes begrensede kliniske resultater fra studier med bruk av glykopyrronium hos en voksen populasjon med patologisk sikling.

Eldre

Sialanar er indisert utelukkende for pediatrik populasjon. Eldre har lenger eliminasjonshalveringstid og redusert clearance, samt begrensede effektdata for kortvarigbruk. Sialanar skal ikke brukes hos pasienter over 65 år.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført kliniske studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon. Glykopyrronium elimineres hovedsakelig fra den systemiske sirkulasjonen gjennom utskilling i nyrene, og nedsatt leverfunksjon resulterer antakelig ikke i en klinisk relevant økning i systemisk eksponering for glykopyrronium.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen skal reduseres med 30 % (se tabell 2) hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR <90 - ≥30 ml/min/1,73 m²). Dette legemiddel er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), herunder dialysekrevene terminal nyresykdom. (se pkt. 4.3).

Tabell 2. Doseringstabell for barn og unge med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon

Vekt	Dosenivå 1	Dosenivå 2	Dosenivå 3	Dosenivå 4	Dosenivå 5
Kg	(~8,8 mikrog/kg) ¹	(~17,6 mikrog/kg) ¹	(~27,2 mikrog/kg) ¹	(~36 mikrog/kg) ¹	(~44,8 mikrog/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 henviser til µg/kg glykopyrronium

*Maksimal individuell dose i dette vektområdet

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk.

Samtidig administrasjon med mat fører til en markert reduksjon i systemisk eksponering (se pkt.5.2). Dosen bør gis minst én time før eller minst to timer etter måltider, eller til konsekvente tidspunkt i forhold til matinntak. Mat med høyt fettinnhold bør unngås. Hvis barnets spesifikke behov tilsier at samtidig administrasjon med mat er nødvendig, skal doseringen utføres konsekvent med inntak av mat.

Sett sprøyteadapteren inn i flaskehalsen. Før tuppen av oralsprøyten inn i sprøyteadapteren og sjekk at den sitter fast. Snu flasken opp-ned. Trekk stemplet forsiktig ned til riktig målestrek (se tabell 1 og 2 for riktig dose). Snu flasken rett vei. Ta ut oralsprøyten. Plasser oralsprøyten på innsiden av barnets munn og skyv stemplet forsiktig inn, slik at legemidlet sprøytes inn i munnen. Hvis barnet får legemidlet gjennom en sonde, skal sonden skylles med 10 ml vann etter at du har gitt legemidlet.

Den orale sprøyten skal skylles forsiktig i varmt vann og tørkes etter hver bruk (dvs. tre ganger daglig). Skal ikke vaskes i oppvaskmaskin.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet og amming.

Glaukom.

Urinretensjon.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/min/1,73m²), inkludert personer med terminal nyresykdom som krever dialyse.

Historikk med intestinal obstruksjon, ulcerøs kolitt, paralytisk ileus, pylorusstenose og myasthenia gravis.

Samtidig behandling med kaliumklorid i fast form gitt oralt og antikolinergika (se pkt.4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Antikolinerg effekte

Antikolinerg effekt som f.eks. urinretensjon, forstoppelse og overoppheting på grunn av hemmet svetting kan være doseavhengige og vanskelig å vurdere for funksjonshemmede barn. Det kreves overvåkning fra leger og omsorgspersoner, i samsvar med instruksjonene nedenfor:

Omsorgspersonen skal avbryte behandlingen og søke råd fra forskrivende lege dersom det oppstår:

- forstoppelse
- urinretensjon
- lungebetennelse
- allergisk reaksjon
- pyreksi
- svært varmt vær
- atferdsendring

Etter vurdering av hendelsen skal forskrivende lege avgjøre om behandlingen skal forbli stanset eller om den kan fortsette med lavere dose (se pkt. 4.2).

Mangel på langtidssikkerhetsdata

Det finnes ikke tilgjengelige publiserte sikkerhetsdata for behandling utover 24 uker. Gitt de begrensede langsiktige sikkerhetsdataene og usikkerheten rundt potensiell risiko for karsinogenitet, skal den totale behandlingsvarigheten være så kort som mulig. Hvis det kreves kontinuerlig behandling (f.eks. i en palliativ situasjon) eller hvis behandlingen gjentas periodevis (f.eks. i den non-palliative situasjonen ved behandling av kronisk sykdom), skal nytten og risikoen vurderes nøye for hvert enkelt tilfelle, og behandlingen skal holdes under nøye oppsyn.

Lett til moderat sialoré

Sialanar skal ikke gis til barn med lett til moderat sialoré, på grunn av lav sannsynlighet for nytte samt den kjente bivirkningsprofilen.

Hjertesykdommer

Glykopyrronium skal brukes med forsiktighet til pasienter med akutt myokardinfarkt, høyt blodtrykk, kransarteriesykdommer, hjerterytmie og tilstander karakterisert ved takykardi (herunder tyreotoksikose, hjertesvikt, hjertekirurgi), fordi legemidlet kan gi økt hjerterefrekvens, blodtrykk og rytmeforstyrrelser (se pkt. 4.8). Omsorgspersonene anbefales å måle pulsen hvis barnet synes utilpass og melde fra om svært høy eller svært lav hjerterefrekvens.

Gastrointestinale sykdommer

Antimuskarine legemidler som f.eks. glykopyrronium, skal brukes med forsiktighet til pasienter med gastroesofagal reflukssykdom, eksisterendeforstoppelse og diaré.

Tannhelse

Fordi nedsatt spyttsekresjon kan øke faren for sykdommer i munnhulen og periodontal sykdom, er det viktig at pasienten gis tilstrekkelig daglig tannhygiene og regelmessig tannhelsekontroll.

Luftveissykdommer

Glykopyrronium kan føre til sekretfortykkelse, hvilket kan medføre risiko for luftveisinfeksjoner og lungebetennelse (se pkt. 4.8). Behandling med glykopyrronium skal seponeres hvis pasienten har lungebetennelse.

Bivirkninger i sentralnervesystemet

Økt påvirkning av sentralnervesystemet har blitt rapportert i kliniske studier, inkludert: irritabilitet, døsighet, rastløshet, overaktivitet, dårlig konsentrasjonsevne, frustrasjon, humørsvingninger, raseriutbrudd eller eksplosiv atferd, overfølsomhet, alvorsfølelse eller tristhet, hyppige gråteepisoder og frykt (se pkt. 4.8). Atferdsendringer skal overvåkes.

Glykopyrronium er en kvartær ammoniumforbindelse og har derfor begrenset evne til å trenge gjennom blod-hjerne-barrieren, selv om penetrasjonsgraden er ukjent. Det bør utvises forsiktighet hos barn med kompromittert blod-hjerne-barriere, f.eks. intraventrikulær shunt, hjernesvulst og encefalitt.

Barn under 3 år

Sialanar anbefales ikke til barn under 3 år, fordi det finnes svært begrensede data på glykopyrroniums effekt og sikkerhet i denne aldersgruppen.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimaldose, og er så godt som "natriumfritt".

Natriumbenzoat

Dette legemiddelet inneholder 2,3 mg natriumbenzoat (E211) per ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Pediatrisk populasjon

Det finnes begrensede data for interaksjon med andre legemidler for den pediatriske aldersgruppen. Følgende interaksjonsinformasjon er relevant for glykopyrronium.

Kontraindikasjoner for samtidig bruk (se pkt.4.3)

Kaliumklorid, gitt oralt i fast form

Glykopyrronium kan potensielt øke risikoen for skade i øvre mage-tarmkanal, på grunn av økt gastrointestinal transittid som gir en høy lokal konsentrasjon av kaliumioner. En sammenheng med blødning i øvre mage-tarmkanal og sår dannelse, stenose, perforering og obstruksjon i tynntarmen har blitt observert.

Antikolinergika

Samtidig bruk av antikolinergika kan øke risikoen for antikolinerge bivirkninger. Antikolinergika kan forsinke den gastrointestinale absorpsjonen av andre antikolinergika gitt oralt, og også øke risikoen for antikolinerge bivirkninger.

Samtidig bruk skal vurderes nøye

Krampestillende

Glykopyrronium kan motvirke den farmakologiske effekten av virkestoffer med gastrointestinal prokinetisk aktivitet som f.eks. domperidon og metoklopramid.

Topiramat

Glykopyrronium kan potensielt øke effekten av oligohydrose og hypertermi forbundet med bruk av topiramat, spesielt hos barn.

Sederende antihistaminer

Sederende antihistaminer kan gi antikolinerg tilleggseffekt. Det kan være nødvendig med en reduksjon i dose av antikolinergika og/eller av antihistamin.

Nevroleptika / antipsykotika

Effekten av virkestoffer som f.eks. fenotiazin, klozapin og haloperidol kan potenseres. Det kan være nødvendig med en dosereduksjon av antikolinergika og/eller av nevroleptika/antipsykotika.

Muskelavslappende midler

Bruk av antikolinergika etter administrering av botulinumtoksin kan potensere den systemiske antikolinerge effekten.

Trisykliske antidepressiva og MAO-hemmere

Trisykliske antidepressiva og MAO-hemmere kan gi antikolinerg tilleggseffekt. Det kan være nødvendig med en redusert dose av antikolinergika og/eller av trisykliske antidepressiva og MAO-hemmere.

Opioider

Virkestoffer som petidin og kodein kan gi tilleggsbivirkninger i sentralnervesystemet og gastrointestinalt og øke risikoen for alvorlig forstoppelse eller paralytisk ileus og CNS-depresjon. Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk, skal pasienter overvåkes for potensielt overdreven eller langvarig CNS-depresjon og forstoppelse.

Kortikosteroider

Steroidindusert glaukom kan utvikles med topikal, inhalert, oral eller intravenøs administrering av steroider. Samtidig bruk kan føre til økt intraokulært trykk (åpnevinklet eller trangvinklet).

Annet

Legemidler med antikolinerge egenskaper (f.eks. antihistaminer, antidepressiva) kan føre til kumulative parasymptomatiske bivirkninger, deriblant munntørrehet, urinretensjon, forstoppelse og forvirring, samt økt fare for antikolinergt syndrom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Effektiv prevensjon bør vurderes før behandling av fertile kvinner, hvis det er relevant.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Sialanar hos gravide kvinner. Vurderingen av reproduktive effektmål for glykopyrronium er begrenset (se pkt.5.3). Glykopyrronium er kontraindisert ved graviditet (se pkt.4.3).

Amming

Sikkerhet ved amming er ikke fastslått. Bruk ved amming er kontraindisert (se pkt.4.3).

Fertilitet

Det finnes ingen data på Sialanars effekt på menns eller kvinners fertilitet. Hos rotter som ble gitt glykopyrronium, ble det sett en reduksjon i befruktningsrate og overlevelseshastighet ved avvenning. Det finnes ikke tilstrekkelige publiserte data for adekvat vurdering av virkningene på forplantningssystemet hos unge voksne (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sialanar har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. De antikolinerge virkningene av glykopyrronium kan føre til tåkesyn, svimmelhet og andre virkninger som kan svekke pasientens evne til å utføre vanskelige oppgaver som f.eks. å kjøre, sykle og bruke maskiner. Bivirkningene øker med økte doser.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger er vanlig med glykopyrronium, på grunn av stoffets kjente farmakodynamiske antikolinerge virkninger. De vanligste bivirkningene er munntørrethet (11%), forstoppelse (20%), diaré (18%), oppkast (18%), urinretensjon (15%), rødme (11%) og tett nese (11%). Bivirkningene er vanligere ved høyere doser og bruk over lenger tid.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i litteraturen for studier med glykopyrronium for sialoré blant barn (deriblant to placebokontrollerte studier, en ukontrollert sikkerhetsstudie som brukte glykopyrronium i en seksmånedersperiode og tre støttstudier med bivirkningsdata i målgruppen) er angitt etter MedDRAs organklasser (tabell 3). Innenfor hver systemorganklasse er bivirkningene sortert etter hyppighet, og de hyppigst forekommende bivirkningene er angitt først. I hver frekvensgruppering vises bivirkningene sortert synkende etter alvorlighetsgrad. I tillegg er de tilhørende frekvenskategoriene for hver bivirkning basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$) og ikke kjent (ikke anslås fra tilgjengelige data).

Tabell 3. Liste over bivirkninger

Bivirkninger	Hyppighetskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Infeksjon i øvre luftveier	Vanlige
Lungebetennelse	Vanlige
Urinveisinfeksjon	Vanlige
Psykiatriske lidelser	
Irritabilitet	Svært vanlige
Opphisselse	Vanlige
Døsighet	Vanlige
Rastløshet	Ikke kjent
Overaktivitet	Ikke kjent
Dårlig fokuseringsevne	Ikke kjent
Frustrasjon	Ikke kjent
Humørsvingninger	Ikke kjent
Raserianfall	Ikke kjent
Intermitterende eksplosiv lidelse	Ikke kjent
Følsomhet, blyghet og sosial tilbaketrekning spesifikt for barndom og ungdomsalder.	Ikke kjent
Tristhetsfølelse	Ikke kjent
Gråting	Ikke kjent
Frykt	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Hodepine	Mindre vanlige
Søvnløshet	Ikke kjent
Øyesykdommer	
Mydriasis	Mindre vanlige
Nystagmus	Mindre vanlige
Trangvinkelglaukom	Ikke kjent

Bivirkninger	Hyppighetskategori
Fotofobi	Ikke kjent
Tørre øyne	Ikke kjent
Hjertesykdommer	
Rødme	Svært vanlige
Forbigående bradykardi	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Tett i nese	Svært vanlige
Neseblødning	Vanlig
Redusert bronkialsekresjon	Svært vanlige
Bihulebetennelse	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	
Munntørhet	Svært vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige
Oppkast	Svært vanlige
Halitose	Mindre vanlig
Øsofagal candidiasis	Mindre vanlig
Gastrointestinal motilitetslidelse	Mindre vanlig
Pseudo-obstruksjon	Mindre vanlig
Kvalme	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	
Utslett	Vanlig
Tørr hud	Ikke kjent
Hemmet svetting	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
Urinretensjon	Svært vanlige
Urineringsstrang	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Pyreksi	Vanlig
Dehydrering	Mindre vanlig
Tørste i varmt vær	Mindre vanlig
Angioødem	Ikke kjent
Allergisk reaksjon	Ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Urinretensjon

Urinretensjon er en kjent bivirkning assosiert med antikolinerge legemidler (15 %). Behandling med glykopyrronium skal seponeres til urinretensjonen er forsvunnet.

Lungebetennelse

Lungebetennelse er en kjent bivirkning assosiert med antikolinerge legemidler (7,9%). Behandling med glykopyrronium skal seponeres til lungebetennelsen er forsvunnet.

Forstoppelse

Forstoppelse er en kjent bivirkning assosiert med antikolinerge legemidler (30%). Behandling med glykopyrronium skal seponeres til forstoppelsen er forsvunnet.

Sentralnervesystem

Selv om glykopyrronium har begrenset evne til å krysse blod-hjerne-barrieren har det blitt rapportert økt påvirkning på sentralnervesystemet i kliniske studier (23 %). Slike virkninger bør diskuteres med omsorgspersonen under behandlingsgjennomgang og redusert dose bør vurderes (se pkt. 4.4).

Hjerte-karsykdommer

Glykopyrronium er kjent for å påvirke hjerterefrekvens og blodtrykk ved doser som brukes under anestesi, selv om denne effekten ikke er sett i kliniske studier hos barn med kronisk sykling. Det må tas hensyn til virkningen på hjerte-kar-systemet når tolerabilitet vurderes (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering av glykopyrronium kan medføre antikolinergt syndrom, som følge av hemming av den kolinerge nevrotransmisjonen på muskarinerge reseptorer. Kliniske manifestasjoner er forårsaket av påvirkning av sentralnervesystemet, det perifere nervesystemet, eller begge. Vanlige manifestasjoner er rødme, tørr hud og tørre slimhinner, mydriasi med tapt akkomodasjon, endret mental status og feber. Ytterligere manifestasjoner omfatter sinustakykardi, reduserte tarmlyder, funksjonell ileus, urinretensjon, høyt blodtrykk, skjelving og myoklone rykk.

Behandling

Pasienter med antikolinergt syndrom skal transporteres til nærmeste legevakt med mulighet for avansert åndedretts- og gjenopplivingsutstyr. Gastrointestinal dekontaminering med aktivt kull før ankomst til sykehus anbefales ikke, på grunn av faren for somnolens og anfall og den tilhørende faren for pulmonal aspirasjon. På sykehuset kan det administreres aktivt kull så lenge pasientens luftveier kan beskyttes tilstrekkelig. Fysostigminsalisylat anbefales når det foreligger takykardi med påfølgende hemodynamisk kompromittering, intraktable anfall, alvorlig agitasjon eller psykose.

Pasienten og/eller foreldre/omsorgspersoner må gis råd for å sikre at nøyaktig dose gis hver gang, for å hindre de skadelige følgene av antikolinerge reaksjoner observert ved feil- og overdosering.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemiddel for funksjonelle gastrointestinale lidelser, syntetiske antikolinerge, kvartære ammoniumforbindelser. ATC-kode: A03AB02.

Virkningsmekanisme

Glykopyrronium er en kvartær ammoniumantimuskarin med de samme perifere virkninger som atropin.

Antimuskariner er konkurrerende hemmere av virkningen til acetylcholin i muskarinreseptorer på autonome effektorsteder innervert av parasympatiske (kolinerge postganglionære) nerver. De hemmer også effekten av acetylcholin der glatt muskulatur mangler kolinerg innervering.

Farmakodynamiske virkninger

Sykling reguleres hovedsakelig av parasympatisk innervering av spyttkjertlene. Glykopyrronium hemmer kompetitivt kolinerge muskarine reseptorer i spyttkjertlene og annet perifert vev, og reduserer

dermed indirekte forekomsten av sikling. Glykopyrronium har liten virkning på kolinerg stimuli på nikotinerge acetylkolinreseptorer på strukturer innervert av postganglionære kolinerge nerveceller og på glatt muskulatur som reagerer på acetylkolin, men som ikke har kolinerg innervering.

Perifer antimuskarin effekt som produseres i takt med doseøkninger er: redusert produksjon av sekresjon fra spytt-, bronkial- og svettekjertlene; utvidede pupiller (mydriase) og akkomodasjonsparalyse (cyclopegi); økt hjerterytme; hemmet vannlatingstrang og redusert tonus i mage-tarmsystemet; hemming av magesaftsekresjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Placebokontrollerte effektdata omfatter pasienter med en behandlingsvarighet på 8 uker. Det finnes ikke placebo- eller komparatorkontrollerte data utover 8 uker.

Zeller *mf*.2012a evaluerte virkningen av glykopyrroniumbromid som mikstur, oppløsning (1 mg/5 ml) for håndtering av problemsikling knyttet til cerebral parese og andre nevrologiske sykdommer. Trettiåtte pasienter fra 3–23 år, som veide minst 12,2 kg og hadde alvorlig sikling (fuktige klær 5–7 dager i uken) ble randomisert til åtte ukers behandling med glykopyrronium (n = 20), 20–100 mikrog/kg (ikke over 3 mg totalt), tre ganger daglig, eller med tilsvarende placebo (n = 18). De første fire ukene var en individuell titreringsperiode i faste trinn, avhengig av responsen, etterfulgt av 4 ukers vedlikeholdsbehandling. Det primære endepunktet var responderraten definert som prosentandelen som hadde ≥ 3 punkts forbedring på den modifiserte Teacher's Drooling Scale (mTDS). Primæranalysens populasjon ble revidert slik at den bare besto av pasienter i alderen 3–16 år, slik at det gjestod 19 pasienter i gruppen med glykopyrrolat mikstur og 17 i placebogruppen. Responderraten var definert som minst 3 punkts forbedring på den modifiserte Teacher's Drooling Scale (mTDS).

Responderrate ved uke 8	Minst 3 poengs forbedring i mTDS	Gjennomsnittlig forbedring i mTDS
Glykopyrronium	14 av 19 pasienter (73,7 %)	3,94 poeng (Standardavvik: 1,95; 95 % KI: 2,97–4,91)
Placebo	3 av 17 pasienter (17,6%)	0,71 poeng (Standardavvik: 2,14; 95 % KI: -0,43–1,84)
p-verdi	p = 0,0011	p <0,0001

I tillegg anså 84 % av leger og 100 % av foreldre/omsorgspersoner glykopyrrolat som hensiktsmessig, sammenlignet med hhv. 41 % og 56 % for placebo ($p \leq 0,014$). De oftest rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene (glykopyrrolat kontra placebo) var munntørhet, forstoppelse, oppkast og tett nese.

Glykopyrroniums sikkerhet og effekt har blitt undersøkt i en åpen studie uten kontrollgruppe over en tidsperiode på 24 uker, på barn fra 3 til 18 år. Ved uke 24/avsluttende besøk hadde 52,3 % (95 % konfidensintervall 43,7–60,9) av pasientene (n=130) minst tre punkts reduksjon i mTDS fra baseline og var klassifisert som respondere på behandling med oral glykopyrrolat-løsning. Sikkerhetsprofilen samsvarte med den som ble observert med antikolinergika (se pkt.4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet for glykopyrronium ved sammenligning av en enkelt oral dose på 50 mikrog/kg og en enkelt dose på 5 mikrog/kg intravenøst var liten, på omtrent 3 % (område 1,3–13,3%) hos barn i alderen 7–14 år som gjennomgikk intraokulær kirurgi (n = 6), på grunn

av legemidlets lave fettoppløselighet. Data fra få farmakokinetiske prøver hos barn antyder en doseproporsjonal farmakokinetikk.

Biotilgjengeligheten av oral glykopyrronium hos barn var som den for voksne, under forhold med og uten mat.

Distribusjon

Hos voksne var distribusjonen av glykopyrronium rask, etter en enkelt 6 mikrog/kg intravenøs dose var distribusjonshalveringstiden $2,2 \pm 1,3$ minutter. Etter administrering av ^3H -merket glykopyrronium forsvant over 90 % av det radioaktivt merkede legemidlet fra plasma i løpet av 5 minutter, og nesten 100 % i løpet av 30 minutter, i samsvar med rask distribusjon. Analyser av populasjonsfarmakokinetiske data fra friske voksne og barn med cerebral parese-assosiert kronisk moderat til alvorlig sykling og som ble gitt glykopyrronium (ikke spesifiserte administrasjonsmåter eller doser), viste ikke lineær farmakokinetikk.

Distribusjonsvolumet, $0,64 \pm 0,29$ l/kg hos voksne ligner volumet for total kroppsvæske. Distribusjonsvolumet er noe høyere i den pediatriske populasjonen, i området 1,31 til 1,83 l/kg.

Farmakokinetikk for glykopyrronium har vist seg å være hovedsakelig uavhengig av alder i aldersgruppen 0,19 – 14 år som ble gitt en enkeltdose på 5 mikrog/kg intravenøst. Blant de fleste pediatriske pasientene viser plasmaglykopyrronium versus tiden trieksponensiell kurve, mens voksne generelt har en biekspensiell kurve. Beskjedne endringer i distribusjonsvolum (V_{ss}) og clearance (Cl) er observert hos barn mellom 1 og 3 år, noe som medfører statistisk signifikant kortere eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2, z}$) enn den som ble observert hos yngre (<1 år gamle; $p = 0,037$) eller eldre (>3 år gamle; $p = 0,042$) grupper.

I studier på friske voksne resulterte en 2000 mikrogram enkeltdose av glykopyrroniumbromid i en AUC på 2,39 mikrog.h/l (uten mat). En $\text{AUC}_{0-6\text{ h}}$ på 8,64 mikrog.h/l ble observert etter 6 mikrog/kg intravenøs glykopyrronium.

Basert på teoretiske fysiokjemiske hensyn ble den kvaternære ammoniumforbindelsen glykopyrronium forventet å ha lav sentral biotilgjengelighet; det ble ikke påvist glykopyrronium i cerebrospinale væsken (CSF) for anesteserte kirurgipasienter eller keisersnittpasienter etter en dose på 6 – 8 mikrog/kg intravenøst. I pediatripopulasjonen har 5 mikrog/kg intravenøs glykopyrronium lav sentral biotilgjengelighet, bortsett fra i tilfellet der blod-hjerne-barrieren er kompromittert (f.eks. en shunt-infeksjon).

Eliminasjon

Den primære eliminasjonsveien for glykopyrronium er utskilling via nyrene, hovedsakelig som uendret legemiddel. Omtrent 65 % av en intravenøs dose utskilles renalt i løpet av de første 24 timene. En liten andel (~ 5 %) utskilles i gallen.

Eliminasjonshalveringstiden for glykopyrronium ser ut til å være avhengig av administrasjonsveien. Den er $0,83 \pm 0,27$ timer etter intravenøs administrering, 75 minutter etter intramuskulær administrering og i området 2,5 – 4t etter oral administrering (mikstur, oppløsning), men også dette var svært variabelt. At de to sistnevnte halveringstidene, og spesielt for oral administrasjon, er lenger enn for intravenøs administrasjon, reflekterer sannsynligvis den kompliserte absorpsjonen og distribusjonen av glykopyrronium via hver administrasjonsvei. Det er mulig at forlenget absorpsjon etter oral administrering betyr at eliminasjonen er raskere enn absorpsjonen (såkalt flipp-flopp-kinetikk, der absorpsjonskonstanten $K_a < \text{eliminasjonskonstanten } K_e$).

Total clearance etter intravenøs dose er relativt høy, mellom $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg og $1,14 \pm 0,31$ l/h/kg. Fordi dette overskrider den glomerulære filtrasjonsraten og fordi det ser ut til at over 50 % av dosen skilles ut uforandret i urinen, er det sannsynlig at renal eliminasjon av glykopyrronium involverer både glomerulær filtrasjon og proksimal tubulær sekresjon.

En gjennomsnittlig økning i total systemisk eksponering (AUC_{last}) på opptil 1,4 ganger ble sett hos voksne med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73m²) og opptil 2,2 ganger for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i terminalstadiet (estimert $GFR < 30$ ml/min/1,73m²). 30 % dosereduksjon (se tabell 2) er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Glykopyrronium er kontraindisert for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Annet

Baselineegenskaper

Baselineegenskapene (alder, vekt, kjønn og rase) påvirker ikke farmakokinetikken til glykopyrronium.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å påvirke farmakokinetikken til glykopyrronium, fordi mesteparten av legemidlet skilles ut gjennom nyrene.

Mat

Samtidig administrasjon med mat medfører en markert reduksjon i systemisk glykopyrroniumeksponering (se pkt.4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data, inkludert studier av gentoksisitet og karsinogenitet har ikke blitt utført for Sialanar. Begrensede prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Enkeltdosetoksiciteten til glykopyrronium har blitt testet i en rekke undersøkelser, men det finnes bare begrenset eksperimentell informasjon tilgjengelig. Etter oral administrasjon ble det rapportert høye LD₅₀-verdier på 550 mg/kg hos mus og over 1000 mg/kg hos rotter. Hos rotter ble det ved høyere doser (1500-2000 mg/kg) observert skjelving, kloniske og toniske krampetrekninger og pustevansker før døden, som følge av respirasjonssvikt.

Kronisk oral administrering av glykopyrronium til hunder ved doser på 4, 16 og 64 mg/kg i opptil 27 uker produserte pupilledilatasjon, cycloplegi, xerostomi, brekninger, sporadisk lakrimasjon, sclera injeksjon og neseblødning.

Ekstrapolering av sikkerhetsmarginene til den pediatrike populasjonen er ikke mulig, fordi det ikke finnes tilgjengelige eksponeringsdata fra toksisitetstester ved gjentatt dosering, og ingen studier på juvenile dyr har blitt utført med glykopyrronium.

Det finnes svært begrensede data om reproduktive endepunkter for glykopyrronium. En reduksjon i corpora lutea ble observert hos hunnrotter som ble gitt glykopyrronium. Det ble ikke observert noen effekt på fertiliteten hos hannrotter. Reproduksjonsresultater for rotter som ble gitt glykopyrronium, viste en reduksjon i befruktningsraten og overlevelsesraten ved avvenning. Betydningen av de prekliniske funnene for mennesker er ikke opplagt, og mangel på humane data betyr at glykopyrronium er kontraindisert hos gravide kvinner. Det finnes utilstrekkelige publiserte data til adekvat vurdering av virkningene på forplantningssystemet hos unge voksne, og sikkerheten under graviditet hos mennesker er ikke fastslått.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumbenzoat (E211)
Bringebærsmak (inneholder propylenglykol E1520)
Sukralose (E955)
Sitronsyre (E330)
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet

6.3 Holdbarhet

3 år.

2 måneder etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gulfarget glassflaske med en barnesikker lukkemekanisme i HDPE og med et ekspandert LDPE-belegg. Flasken inneholder 60 ml eller 250 ml mikstur, oppløsning.

Pakningsstørrelsen er én flaske, én 8 ml oral sprøyte av LDPE (0,1 ml gradering) og én sprøyteadapter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2016

Dato for siste fornyelse: 17. juni 2021

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Centre Spécialités Pharmaceutiques (CSP),
Z.A.C. des Suzots,
35 rue de la Chapelle,
63450 Saint Amant Tallende,
Frankrike

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4,2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency). Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Sialanar lanseres i hvert medlemsland, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) avtale innhold og format av undervisningsmateriellet, inklusive kommunikasjonsmedium, distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet med den nasjonale myndigheten.

Formålene med programmet er:

- å gi informasjon om administrasjon av Sialanar, spesifikt om nøyaktigbruk av den forskrevne dosen, administrasjonstidspunkt før måltider, unngå å gi Sialanar sammen med måltider med høyt fettinnhold, bruk av oralsprøyten og behovet for å fullføre administrasjonstabellen på slutten av påminnelseskortet, slik at pasientens omsorgsperson blir minnet på å gi barnet riktig dose.
- å gi informasjon om håndtering og minimering av antikolinerge reaksjoner, spesielt om håndtering av forstoppelse, urinretensjon, lungebetennelse, faren for overoppheting, CNS-virkninger eller overdosering, og om allergiske reaksjoner. I tillegg skal materiellet fremheve vanskeligheten med å påvise antikolinerge reaksjoner i behandlingspopulasjonen og behovet for å senke dosen til det forrige nivået dersom det mistenkes bivirkninger, og å kontakte lege. Materiellet skal også dekke nødvendigheten av å unngå å bli eksponert for varmt vær og overoppheting; fare for karies forbundet med redusert spyttproduksjon og behovet for regelmessig tannhelsebehandling og tannhelsekontroll, og nødvendigheten av å sjekke pulsen regelmessig.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at det i hvert medlemsland der Sialanar markedsføres er slik at helsepersonell og alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, gi eller bruke Sialanar, har tilgang til eller er utstyrt med følgende opplæringsmaterieell:

Legens opplæringsmaterieell skal inneholde:

- Preparatomtalen
 - Merknader om viktigheten av å melde fra om spesifikke bivirkninger, herunder: urinretensjon, forstoppelse, lungebetennelse, allergiske reaksjoner, karies, kardiovaskulære virkninger, CNS-effekt og overoppheting
 - Forskriverens sjekkliste, som skal inneholde følgende hovedbudskap:
 - Informasjon om administrering av Sialanar
 - Håndtering og minimering av antikolinerge reaksjoner
- Pasientinformasjonspakke skal inneholde:
 - Pakningsvedlegget
 - Et påminnelseskort til pasientens omsorgsperson, som skal inneholde følgende hovedbudskap:
 - Informasjon om administrering av Sialanar
 - Håndtering og minimering av antikolinerge reaksjoner

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
KARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sialanar 320 mikrogram/ml mikstur, oppløsning
glykopyrronium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 400 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 320 mikrogram glykopyrronium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Mikstur, oppløsning
En 60 ml flaske
En 8 ml oralsprøyte
En sprøyteadapter.
En 250 ml flaske
En 8 ml oralsprøyte
En sprøyteadapter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning skal produktet brukes i løpet av 2 måneder.

Åpningsdato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1135/001 - 250 ml flaske
EU/1/16/1135/002 – 60 ml flaske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sialanar
Mikstur, oppløsning

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE
GLASSFLASKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sialanar 320 mikrogram/ml mikstur, oppløsning
glykopyrronium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 400 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 320 mikrogram glykopyrronium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Mikstur, oppløsning
60 ml
250 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter første åpning skal produktet brukes i løpet av 2 måneder.
Åpningsdato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Sialanar 320 mikrogram/ml mikstur, oppløsning glykopyrronium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon. Dette legemidlet er skrevet ut kun til ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har samme sykdomssymptomer som barnet ditt.
- Kontakt lege eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sialanar er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gir Sialanar
3. Hvordan du bruker Sialanar
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sialanar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sialanar er og hva det brukes mot

Sialanar inneholder virkestoffet glykopyrronium.

Glykopyrronium tilhører en gruppe legemidler som kalles kvaternære ammoniumantikolinergika, som er virkestoffer som blokkerer eller reduserer overføring mellom nerveceller. Denne reduserte overføringen kan deaktivere cellene som produserer spytt.

Sialanar brukes til å behandle for høy produksjon av spytt (sialoré) hos barn og unge fra 3 år og oppover.

Sialoré (sikling eller for stor spyttutskillelse) er et vanlig symptom ved mange nerve- og muskelsykdommer. Det skyldes som regel manglende kontroll over ansiktsmusklene. Akutt sialoré kan være forbundet med betennelse, tannbetennelse eller betennelse i munnen.

Sialanar påvirker spyttkjertlene og reduserer spyttproduksjonen.

2. Hva du må vite før du gir Sialanar

Ikke gi Sialanar hvis ditt barn eller tenåring:

- er allergisk overfor glykopyrronium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- er gravid eller ammer
- har glaukom (økt trykk i øyet)
- ikke klarer å tømme blæren helt (urinretensjon)
- har en alvorlig nyresykdom
- har en innsnevring i magen (pylorusstenose) eller tarmene, som medfører oppkast
- har diaré (hyppig, løs og vannaktig avføring)
- har ulcerøs kolitt (betennelse i tykktarmen)
- mageknip og oppsvulming (paralytisk ileus)
- lider av myasthenia gravis, en sykdom som fører til muskelsvakhet og -tretthet
- tar ett eller flere av følgende legemidler (se avsnittet "Andre legemidler og Sialanar"):
kaliumklorid i fast form som tas gjennom munnen; antikolinerge midler

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Sialanar hvis barnet ditt har:

- hjertesykdom, hjertesvikt, uregelmessige hjerteslag eller høyt blodtrykk
- fordøyelsesplager (forstoppelse, kronisk halsbrann og dårlig fordøyelse)
- høy temperatur (feber)
- manglende evne til å svette normalt
- nyreproblemer eller problemer med å urinere
- unormal blod-hjerne-barriere (cellelaget som omslutter hjernen)

Hvis du ikke er sikker på om noe av det overstående gjelder for barnet ditt, må du snakke med lege eller apotek før du gir Sialanar.

Omsorgspersonen skal seponere behandlingen og søke råd fra forskrivende lege dersom det oppstår:

- lungebetennelse
- allergisk reaksjon
- urinretensjon (mangelfull tømming av urinblæren)
- atferdsendring
- forstoppelse
- feber

Unngå å utsette barnet for varme eller svært høye temperaturer (varmt vær, høy romtemperatur), for å unngå overoppheting og faren for hetslag. Forhør deg med barnets lege om Sialanar-dosen bør reduseres dersom været er varmt.

Redusert spyttproduksjon kan øke faren for tannsykdommer. Barnets tenner skal derfor børstes daglig, og regelmessig tannhelsekontroll skal utføres.

Barn med nyreproblemer kan gis en lavere dose.

Sjekk barnets puls hvis barnet virker utilpass. Meld fra til legen om svært treg eller svært rask hjerterytme (puls).

Langtidsbruk

Effekt og sikkerhet for Sialanar har ikke blitt undersøkt utover 24 ukers bruk. Fortsatt bruk av Sialanar skal diskuteres med barnets lege hver 3. måned, for å kontrollere om Sialanar fortsatt er det rette for barnet.

Barn under 3 år

Bruk ikke dette legemidlet for barn under 3 år fordi det er laget som en mikstur oppløsning med dosering beregnet for barn og unge fra 3 år og oppover.

Andre legemidler og Sialanar

Snakk med lege eller apotek dersom barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Særlig kan kombinasjon med følgende legemidler påvirke måten Sialanar eller det angitte legemidlet virker på, eller det kan øke faren for bivirkninger:

- **kaliumklorid** i fast form gitt oralt (se avsnittet over «Ikke gi Sialanar hvis barnet eller tenåringen:»)
- **antikolinerge legemidler** (virker ved å hemme effekten av acetylkolin i nervesystemet, se avsnittet over "Ikke gi Sialanar hvis barnet eller tenåringen:")
- **krampestillende midler** brukt til å behandlesykdom eller oppkast, f.eks domperidon og metoklopramid
- **topiramat** brukt til å behandle epilepsi
- **antihistaminer**, brukt til å behandle enkelte allergier

- **nevroleptika/antipsykotiske midler** (klozapin, haloperidol, fenotiazin), brukt til å behandle enkelte sinnslidelser
- **muskelavslappende** (botulinumtoksin)
- **antidepressiva** (trisykliske antidepressiva)
- **opioider** brukt til å behandle sterke smerter
- **kortikosteroider**, brukt til å behandle betennelsessykdommer

Snakk med lege eller apotek for å få videre informasjon om legemidler som skal unngås når man tar Sialanar.

Graviditet og amming

Dette legemidlet er ment for bruk på barn og ungdom. Sialanar skal ikke gis hvis pasienten er gravid (eller kan være gravid) eller ammer (se avsnitt 2 «Ikke gi»). Diskuter med barnets lege om det er behov for prevensjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Sialanar kan påvirke syn og koordinasjonsevne. Dette kan påvirke evnen til å kjøre, sykle og bruke maskiner. Etter å ha blitt gitt Sialanar skal pasienten ikke kjøre, sykle eller bruke maskiner før virkningen på synet og koordinasjonsevnen er helt borte. Snakk med legen din hvis du trenger videre råd.

Sialanar inneholder natrium og benzoatsalt (E211)

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimale dose, og er så godt som «natriumfritt». Dette legemiddelet inneholder 2,3 g benzoatsalt (E211) per ml.

3. Hvordan du bruker Sialanar

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Bruk hos barn og ungdom fra 3 år til 18 år:

Legen bestemmer hva som er riktig dosering av Sialanar. Den første dosen beregnes ut ifra barnets vekt. Doseøkninger bestemmes av barnets lege, med tabellen nedenfor som veiledning, og avhenger både av virkningen av Sialanar og av eventuelle bivirkninger pasienten opplever (det er derfor det er angitt flere dosenivåer i tabellen nedenfor). Avsnitt 4 omhandler mulige bivirkninger knyttet til bruk av Sialanar. Disse skal diskuteres med barnets lege ved alle møter (konsultasjoner), inkludert møter om doseøkninger eller -reduksjoner, og alltid ellers om du er bekymret.

Barnet skal overvåkes jevnlig (minst hver 3. måned) for å kontrollere at Sialanar fortsatt er rett behandling.

Vekt	Dosenivå 1	Dosenivå 2	Dosenivå 3	Dosenivå 4	Dosenivå 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

**Gi barnet dosen som er forskrevet av legen tre ganger daglig.
Dosen skal gis 1 time før måltider eller 2 timer etter måltider.**

Det er viktig at dosen gis til faste tider, i forbindelse med matinntak. Unngå å gi dosen sammen med mat med høyt fettinnhold.

Administrasjonsmåte

Sialanar skal tas oralt (gjennom munnen).

Bruksanvisning

Slik bruker du oralsprøyten

Ta den barnesikre korken av flasken.

Før sprøyteadapteren med hullet inn i flaskehalsen (dette kan allerede ha blitt gjort av apoteket).

Før tuppen av oralsprøyten inn i sprøyteadapteren og sjekk at den sitter fast.



Hold oralsprøyten på plass og snu flasken opp-ned. Trekk stemplet forsiktig ned til riktig nivå (se tabellene for riktig dose). Sjekk at du har riktig nivå. Maksimalvolumet for den høyeste dosen er 6 ml.



Snu flasken rett vei.

Ta ut oralsprøyten ved å holde i flasken og dreie forsiktig i oralsprøyten.



Plasser oralsprøyten på innsiden av barnets munn og skyv stemplet forsiktig inn, slik at legemidlet sprøytes inn i munnen.

La sprøyteadapteren forbli i flaskehalsen etter bruk.

Sett på korken.

Den orale sprøyten skal skylles forsiktig i varmt vann og tørke etter hver gangs bruk (dvs. tre ganger daglig). Skal ikke vaskes i oppvaskmaskin.

Hvis barnet får legemidlet gjennom en sonde, skal sonden skylles med 10 ml vann etter at du har gitt legemidlet.

Dersom du gir for mye av Sialanar

Det er viktig å passe på å gi riktig dose hver gang, for å hindre skadelige bivirkninger som kan forekomme når Sialanar doseres feil eller overdoseres.

Sjekk at du har trukket ut riktig nivå på sprøyten før du gir Sialanar.

Søk legehjelp umiddelbart hvis barnet har fått for mye Sialanar, selv om barnet ser friskt ut.

Dersom du har glemt å gi Sialanar

Gi den neste dosen når det er tid for den. Du skal ikke gi dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter barnets behandling med Sialanar

Det forventes ikke abstinenssymptomer når behandling med Sialanar avbrytes. Barnets lege kan beslutte å avbryte behandlingen med Sialanar hvis bivirkningene ikke kan kontrolleres ved å redusere dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis noen av følgende alvorlige bivirkninger forekommer, må du stanse bruken av legemidlet og umiddelbart oppsøke lege.

- Forstoppelse (vanskelig avføring) – svært vanlig
- Vanskeligheter med å urinere (urinretensjon) – svært vanlig
- Lungebetennelse - vanlig
- Allergiske reaksjoner (utslett, kløe, røde hevede kløende utslett (elveblest), vanskelighet med å puste eller svelge, svimmelhet) – ukjent hyppighet

Følgende bivirkninger kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon. Hvis de forekommer, må du ta barnet til nærmeste legevakt. Ta med legemidlet.

- Oppsvulming, hovedsakelig i tunge, lepper, ansikt eller hals (mulig tegn på angioødem) – hyppighet er ikke kjent

Andre bivirkninger er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Munntørrhet
- Forstoppelse (vanskelig avføring)
- Diaré
- Oppkast
- Rødme
- Tett nese
- Klarer ikke å tømme blæren helt (urinretensjon)
- Redusert slimproduksjon (sekresjon) i brystet;
- Irritabilitet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Øvre luftveisinfeksjon
- Lungebetennelse
- Urinveisinfeksjon
- Døsighet (søvnighet)
- Opphisselse

- Feber (pyreksi)
- Neseblødninger
- Utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- Dårlig ånde (halitose)
- Soppinfeksjon (trøske) i halsen (øsofageal candidiasis)
- Unormale sammentrekninger i spiserøret når mat inntas (gastrointestinal motilitetslidelse)
- En sykdom i musklene eller nervene i tarmen, som fører til obstruksjon eller blokkering (pseudo-obstruksjon)
- Utvidet pupill i øyet (mydriasis)
- Ufrivillige øyebevegelser (nystagmus)
- Hodepine
- Dehydrering
- Tørste i varmt vær

Andre bivirkninger som forekommer med antikolinergika, men hvis hyppighet med glykopyrronium ikke er kjent

- allergiske reaksjoner (utslett, kløe, rødt hevet kløende utslett (elveblest), vanskelighet med å puste eller svelge, svimmelhet)
- alvorlig allergisk reaksjon (angioødem); symptomer er bl.a. oppsvulming, hovedsakelig av tunge, lepper, ansikt eller hals
- rastløshet; overaktivitet; konsentrasjonsproblemer; frustrasjon; humørendringer; raserianfall og eksplosiv atferd; overfølsomhet; alvorsfølelse eller tristhet; hyppige gråteepisoder; frykt
- søvnløshet
- økt trykk i øyet (som kan forårsake glaukom), fotofobi (lysfølsomhet); tørre øyne
- lav hjerterytme etterfulgt av rask hjerterytme, hjertebank og uregelmessig hjerterytme
- betente og oppsvulmede bihuler (sinusitt)
- kvalme
- tørr hud
- redusert evne til å svette, som kan forårsake feber og hjerteslag
- plutselig behov for å urinere

Bivirkningene kan være vanskelig å gjenkjenne hos pasienter med nevrologiske lidelser, som ikke lett kan fortelle deg hvordan de føler seg.

Hvis du tror en plagsom bivirkning oppstår etter en doseøkning, skal dosen reduseres til det tidligere nivået og lege kontaktes.

Fortell legen hvis du merker atferdsendringer eller andre endringer hos barnet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apoteket dersom barnet opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sialanar

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidlet skal brukes innen 2 måneder etter at flasken er åpnet første gang.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP: Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Sialanar skal ikke brukes hvis pakken har vært åpnet eller skadet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sialanar

Virkestoffet er glykopyrronium.

Hver ml mikstur inneholder 400 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 320 mikrogram glykopyrronium.

Andre innholdsstoffer er natriumbenzoat (E211), (se avsnitt 2 “Sialanar inneholder natrium og benzoatsalt”, bringebærsmak (inneholder propylenglykol (E1520)), sukralose (E955), sitronsyre (E330) og renset vann.

Hvordan Sialanar ser ut og innholdet i pakningen

Sialanar mikstur, oppløsning er en klar og fargeløs væske. Den leveres på en 60 ml eller 250 ml gul glassflaske, i en pappkartong. Hver kartong inneholder én flaske, én 8 ml oralsprøyte og én sprøyteadapter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Centre Spécialités Pharmaceutiques (CSP),
Z.A.C. des Suzots,
35 rue de la Chapelle,
63450 Saint Amant Tallende,
Frankrike

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.