

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sialanar 320 mikrog/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 400 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia, joka vastaa 320 mikrogrammaa glykopyrrooniumia.

Jokainen millilitra sisältää 2,3 mg natriumbentsoaattia (E211).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

–Vaikean sialorreaan (kroonisen runsaan syljenerityksen) –oireenmukaiseen hoitoon vähintään 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on kroonisia neurologisia sairauksia.

4.2. Annostus ja antotapa

Sialanaria saavat määrätä lääkärit, joilla on kokemusta neurologisista sairauksista kärsivien pediatristen potilaiden hoidosta.

Annostus

Koska pitkäaikaisia turvallisuustietoja ei ole saatavilla, Sialanaria suositellaan vain lyhytaikaiseen ja ajoittaiseen käyttöön (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat – vähintään 3-vuotiaat lapset ja nuoret

Glykopyrrooniumin annosteluohjelma perustuu lapsen painoon ja alkaa noin 12,8 µg:n annoksesta painokiloa kohden (mikä vastaa 16 µg:n annosta glykopyrrooniumbromidia painokiloa kohti) kolme kertaa vuorokaudessa annettuna. Annosta lisätään taulukon 1 mukaisesti 7 päivän välein.

Annostitrausta tulee jatkaa, kunnes teho on arvioitu suhteessa epäsuotuisiin vaikutuksiin, ja korjata tarpeen mukaan ylös- tai alaspäin siten, että yksittäinen glykopyrroonium-annos on enintään 64 µg painokiloa kohti tai 6 ml (1,9 mg glykopyrrooniumia, joka vastaa 2,4 mg glykopyrrooniumbromidia) kolme kertaa vuorokaudessa, sen mukaan kumpi näistä on pienempi. Annostitruukset on toteutettava keskustelemalla potilaan huoltajan kanssa sekä tehosta että epäsuotuisista vaikutuksista, kunnes hyväksyttävä ylläpitoannos saavutetaan.

Epäsuotuisia vaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä mahdollista annosta, joka hillitsee oireita. On tärkeää, että huoltaja tarkistaa ruiskussa olevan annosmäärän ennen antoa. Suurimman annoksen enimmäismäärä on 6 ml. Mikäli annoksen lisäämisen yhteydessä ilmenee tunnettu antikolinerginen haittavaikutus, annos on pienennettävä edeltävään pienempään annokseen ja tilannetta on tarkkailtava. Mikäli haittavaikutus ei poistu, hoito on keskeytettävä. Mikäli potilaalla

ilmenee ummetusta, virtsaumpea tai keuhkokuumetta, hoito on lopetettava ja on otettava yhteyttä lääkkeen määränneeseen lääkäriin.

Annosmuutoksia tehtäessä on otettava huomioon, että nuoremmat lapset saattavat olla alttiimpia haittavaikutuksille.

Annostitrusjakson jälkeen lapsen sialorreaa on tarkkailtava yhdessä huoltajan kanssa vähintään 3 kuukauden välein, jotta tehoa ja/tai sietokykyä voidaan arvioida ajan myötä ja annosta muuttaa tarpeen mukaan.

Taulukossa 1 on millilitroina annos liuosta, joka annetaan kullakin painon alueella jokaisen annoksen lisäyksen yhteydessä.

Taulukko 1. Annostelutaulukko lapsille ja nuorille, joiden munuaistoiminta on normaali.

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

¹ tarkoittaa µg/kg glykopyrrooniumia

*Suurin yksittäisannos tällä painon alueella

Pediatriset potilaat – alle 3-vuotiaat lapset

Sialanaria ei suositella alle 3-vuotiaiden lasten sialorreaan (kroonisen runsaan syljenerityksen) oireenmukaiseen hoitoon (katso kohta 4.4).

Aikuispotilaat

Sialanar on tarkoitettu ainoastaan pediatristen potilaiden hoitoon. Kliinistä tutkimusnäyttöä glykopyrrooniumin käytöstä runsaasta syljenerityksestä kärsivillä aikuispotilailla on rajallisesti.

Iäkkäät potilaat

Sialanar on tarkoitettu ainoastaan pediatristen potilaiden hoitoon. Iäkkäillä eliminaation puoliintumisaika on pidempi ja lääkevalmisteiden munuaishäiriö heikentynyt. Lisäksi lyhytaikaisen käytön tehoa tukevia tietoja on rajallisesti. Näin ollen Sialanaria ei pidä käyttää yli 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Glykopyrroonium poistuu systeemisestä verenkierrosta lähinnä munuaisherityksen kautta, ja maksan vajaatoiminnan ei uskota lisäävän kliinisesti merkittävästi glykopyrrooniumiin liittyvää systeemistä altistusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Vakava munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.3).

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (eGFR <90–≥30 ml/min/1,73m²) sairastavilla potilailla annoksia tulee pienentää 30 % (katso taulukko 2).

Taulukko 2. Annostelutaulukko lapsille ja nuorille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

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

¹ tarkoittaa µg/kg glykopyrrooniumia

*Suurin yksittäisannos tällä painon alueella

Antotapa

Vain suun kautta.

Antaminen yhtä aikaa ruoan kanssa pienentää lääkevalmisteeseen liittyvää systeemistä altistusta merkittävästi. Annos on annettava vähintään yksi tunti ennen ateriala tai vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen tai tasaisin ajoin suhteessa ravinnonsaantiin. Runsasrasvaista ruokaa tulee välttää. Mikäli lapsen erityistarpeet edellyttävät lääkkeen antamista yhtä aikaa ruoan kanssa, lääkevalmistetta on annettava tasaisin ajoin ravinnonsaannin aikana.

Mikäli käytössä on nenä-mahaletkuja tai syöttöletkuja, ne on huuhdeltava 10 millilitralla vettä välittömästi annoksen antamisen jälkeen.

Katso käyttöohjeet kohdasta 6.6.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys

Glaukooma.

Virtsauampi.

Vakava munuaisten vajaatoiminta (eGFR <30 ml/min/1,73m²), mukaan lukien potilaat, joilla on dialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Aiemmin sairastettu intestinaalinen obstruktio, haavainen koliitti, paralyttinen ileus, mahanportin ahtauma ja myasthenia gravis.

Rinnakkaishoito (katso kohta 4.5)

*kaliumkloridi-, kiinteillä oraalilla annoksilla
-antikolinergit*

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Antikolinergiset vaikutukset

Hikoilun estämisestä aiheutuvat antikolinergiset vaikutukset, kuten virtsaumpi, ummetus ja ylilämpö, saattavat olla annosriippuvaisia, ja niiden arviointi vammaisilla lapsilla voi olla vaikeaa. Lääkärien ja hoitajien on tarkkailtava lasta noudattamalla alla olevia ohjeita:

Merkittävien antikolinergisten haittavaikutusten hallinta

Huoltajan on keskeytettävä hoito ja kysyttävä neuvoa lääkemääräyksen tehneeltä lääkäriltä, mikäli jotain seuraavista ilmenee:

- ummetus
- virtsaumpi
- keuhkokuume
- allerginen reaktio
- kuume
- erittäin kuuma ilma
- muutoksia käytöksessä.

Arvioituaan tilanteen lääkemääräyksen tehnyt lääkäri päättää, onko hoito pidettävä keskeytettynä vai onko sitä jatkettava pienemmällä annostuksella.

Pitkäaikaisten turvallisuustietojen puuttuminen

Yli 24 viikkoa kestävästä hoidosta ei ole saatavilla julkaistuja turvallisuustietoja. Koska pitkäaikaisia turvallisuustietoja on saatavilla rajallisesti ja mahdolliseen karsinogeenisuusriskiin liittyy epävarmuustekijöitä, hoidon kokonaiskesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Mikäli jatkuva hoito on tarpeen (esim. palliatiivisen hoidon yhteydessä) tai hoitoa annetaan ajoittain toistuvasti (esim. hoidettaessa kroonista sairautta ei-palliatiivisesti), hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti tapauskohtaisesti ja hoitoa on tarkkaan valvottava.

Lievä tai –kohtalaisen vaikea sialorrea

Etujen vähäisen todennäköisyyden ja tunnetun haittavaikutusprofiilin vuoksi Sialanaria ei pidä antaa lapsille, joilla on lievä tai kohtalaisen vaikea sialorrea.

Sydän

Glykopyrroniumin käytössä on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on akuutti -sydäninfarkti, hypertensio, sepelvaltimotauti, sydämen rytmihäiriöitä tai tiloja, joille on ominaista takykardia (mukaan lukien tyreotoksikoosi, sydämen vajaatoiminta ja sydänkirurgia) sykkeen ja verenpaineen mahdollisen nousun ja rytmihäiriöiden vuoksi, joita glykopyrroniumin antamisen yhteydessä aiheutuu. Huoltajaa on ohjeistettava mittaamaan syke, mikäli lapsi vaikuttaa huonovointiselta, ja ilmoittamaan erittäin nopeasta tai erittäin hitaasta sykkeestä.

Gastrointestinaaliset sairaudet

Glykopyrroniumin kaltaisten antimuskariinisten lääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on gastroesofageaalinen refluksi, olemassa oleva ummetus tai ripuli.

Hampaat

Heikentynyt syljeneritys voi lisätä suuontelo- ja hammassairauksien riskiä, minkä vuoksi on tärkeää, että potilaat saavat asianmukaista päivittäistä hammashoitoa ja säännöllisiä hammastarkastuksia.

Hengityselimet

Glykopyrronium voi aiheuttaa eritteiden paksuuntumista, mikä saattaa lisätä hengitystieinfektioiden ja keuhkokuumeen riskiä. Glykopyrroniumin käyttö on keskeytettävä, mikäli potilaalla on keuhkokuume.

Haittavaikutukset keskushermostoon

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu lisääntyneistä keskushermostoon kohdistuvista vaikutuksista, mukaan lukien ärtyisyys, uneliaisuus, rauhattomuus, yliaktiivisuus, lyhyt keskittymiskyky, turhautuneisuus, mielialan muutokset, raivokohtaukset tai kiivas käyttäytyminen, yliherkkyys, totisuus

tai surullisuus, toistuvat itkukohtaukset ja pelokkuus. Käytöksessä tapahtuvia muutoksia on tarkkailtava.

Kvaternaarisen rakenteensa vuoksi glykopyrroniumin kyky läpäistä veri-aivoeste on rajallinen, joskin läpäisyn määrää ei tiedetä. Varovaisuutta on noudatettava lapsilla, joiden veri-aivoeste on vaurioitunut esim. intraventrikulaarisen suntin, aivokasvaimen tai enkefaliitin vuoksi.

Alle 3-vuotiaat lapset

Sialanaria ei suositella alle 3-vuotiaille lapsille, sillä tiedot glykopyrroniumin tehosta ja turvallisuudesta tässä ikäryhmässä ovat erittäin rajallisia.

Kasvu ja kehitys

Glykopyrroniumin vaikutuksia lisääntymiselimiin ei ole tutkittu.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu glykopyrroniumin lyhyt- tai pitkäaikaisista vaikutuksista neurologiseen kehitykseen tai kasvuun, ja erityisesti näiden kysymysten selvittämiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Natrium

Tämän lääkevalmisteiden maksimiannos sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), eli se on olennaisesti natriumiton.

Natriumbentsoaatti

Tämä lääkinnällinen tuote sisältää 2,3 mg natriumbentsoaattia (E211) jokaisessa millilitrassa.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Pediatriset potilaat

Saatavilla on rajallisesti tietoja yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa pediatriassa ikäryhmässä.

Seuraavat lääkkeen yhteisvaikutustiedot koskevat glykopyrroniumia.

Rinnakkaiskäytön vasta-aiheet

Seuraavien lääkevalmisteiden rinnakkaiskäyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3):

Kaliumkloridin kiinteät, oraaliset annokset: Glykopyrronium voi lisätä oraaliseen ja koostumukseltaan kiinteään kaliumkloridiin liittyvää ylemmän ruoansulatuselimistön vaurioitumisriskiä, koska läpikulku-aika ruoansulatuselimistössä kasvaa ja aiheuttaa suuria paikallisia kaliumionipitoisuuksia. Yhteyttä on havaittu olevan ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuotoon ja pieniin suolihaavaumiin, ahtaumiin, perforaatioon ja tukoksiin.

Antikolinergit: Antikolinergien rinnakkaiskäyttö voi lisätä antikolinergisten haittavaikutusten riskiä. Antikolinergit voivat hidastaa muiden suun kautta annettujen antikolinergien gastrointestinaalista imeytymistä ja lisäksi lisätä antikolinergisten haittavaikutusten riskiä.

Tarkasti harkittava rinnakkaiskäyttö

Seuraavien lääkevalmisteiden rinnakkaiskäyttöä on harkittava tarkkaan:

Kouristuslääkkeet: Glykopyrronium voi estää gastrointestinaalisten prokineettisten aktiivisten aineiden, kuten domperidonin ja metoklopramidin, farmakologisia vaikutuksia.

Topiramaatti: glykopyrronium voi tehostaa oligohidroosin (hikoilun vähenemisen) ja hypertermian vaikutuksia, joita topiramaatin käytön liittyy erityisesti pediatriisilla potilailla.

Sedatiivisilla antihistamiineilla voi olla antikolinergisiä lisävaikutuksia. Antikolinergin ja/tai antihistamiinin annostusta voi olla tarpeen pienentää.

Neuroleptiset/antipsykoottiset lääkkeet: Fentiatsiinin, klotsapiinin ja haloperidolin kaltaisten aktiivisten aineiden vaikutukset saattavat tehostua. Antikolinergin ja/tai neuroleptisen/antipsykoottisen lääkkeen annostusta voi olla tarpeen pienentää.

Luustolihasrelaksantit: Antikolinergien käyttö botulinus-toksiinin antamisen jälkeen voi tehostaa systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä ja MAO-estäjillä voi olla antikolinergisiä lisävaikutuksia. Antikolinergin ja/tai trisyklisten masennuslääkkeiden ja MAO-estäjien annostusta voi olla tarpeen pienentää.

Opioidit: Petidiinin ja kodeiinin kaltaiset aktiiviset aineet saattavat aiheuttaa lisää keskushermostollisia ja gastrointestinaalisia haittavaikutuksia ja lisätä vakavan ummetuksen tai paralyyttisen ileuksen ja keskushermoston lamaantumisen riskiä. Mikäli rinnakkaiskäyttöä ei voida välttää, potilaita on tarkkailtava mahdollisen liiallisen tai pitkittyneen keskushermoston lamaantumisen ja ummetuksen varalta.

Kortikosteroidit: Steroidien paikallisen, inhaloitavan, oraalisen tai laskimonsisäisen annon yhteydessä voi kehittyä steroidien aiheuttamaa glaukoomaa. Rinnakkaiskäyttö voi aiheuttaa silmän sisäisen paineen kohoamista avo- tai sulkukulmamekanismin kautta.

Muu

Antikolinergisiä ominaisuuksia sisältävät lääkevalmisteet (kuten antihistamiinit ja masennuslääkkeet) saattavat aiheuttaa parasympatolyttisiä kumulatiivisia vaikutuksia, mukaan lukien suun kuivuminen, virtsaumpi, ummetus ja sekavuus, ja lisätä antikolinergisen myrkytysyndrooman riskiä.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen kuin hedelmällisessä iässä olevia naisia hoidetaan, on tarpeen mukaan harkittava tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Tietoja Sialanarin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole. Glykopyrrooniumin vaikutuksia lisääntymiseen liittyviin päätetapahtumiin on arvioitu rajallisesti (katso kohta 5.3). Glykopyrroonium on vasta-aiheinen raskauden aikana (katso kohta 4.3).

Imetys

Turvallisuutta imetyksen aikana ei ole osoitettu. Käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tietoja Sialanarin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole. Glykopyrrooniumia saaneiden rottien lisääntymiskykyä tutkittaessa hedelmöitymisten määrän ja vieroituksen aikaisen eloonjäämisluvun havaittiin laskevan. Julkisesti ei ole saatavilla riittävästi tietoja, jotta lääkkeen vaikutuksia nuorten aikuisten lisääntymiselimiin voitaisiin arvioida (katso kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sialanarilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Glykopyrrooniumin antikolinergiset vaikutukset voivat aiheuttaa näkökyvyn hämärtymistä, huimausta ja muita oireita, jotka saattavat heikentää potilaan kykyä suorittaa taitoa vaativia tehtäviä, kuten ajaa autoa tai polkupyörää tai käyttää koneita. Epäsuotuisat vaikutukset lisääntyvät annoksen suurenemisen mukana.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Glykopyrrooniumin haittavaikutukset ovat yleisiä sen tunnettujen farmakodynaamisten antikolinergisten vaikutusten vuoksi. Lääkevalmisteen tehoa on arvioitava suhteessa haittavaikutuksiin, ja annosta on tarkkailtava säännöllisesti ja muutettava tarpeen mukaan. Plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (katso kohta 5.1) yleisimmät antikolinergiset haittavaikutukset liittyivät ruoansulatusjärjestelmään, ja niitä olivat suun kuivuminen, ummetus, ripuli ja oksentelu, joita kaikkia ilmeni $\geq 15\%$. Lisäksi turvallisuusprofiilille ovat ominaisia muut oireet, jotka liittyvät antikolinergisiin vaikutuksiin ja joita ilmeni $\geq 15\%$, mukaan lukien virtsaumpi, punoitus ja nenän tukkoisuus.

Haittavaikutukset yleistyvät suurempien annosten ja pitkäaikaisen käytön myötä.

Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista

Glykopyrrooniumin käytöstä sialorreaan hoitoon pediatriisilla potilailla on raportoitu tutkimuskirjallisuudessa (mukaan lukien 2 plasebokontrolloitua tutkimusta, kontrolloimaton turvallisuustutkimus, jossa glykopyrrooniumia käytettiin 6 kuukautta, ja 3 vahvistavaa tutkimusta haittavaikutustiedoille kohderyhmässä) haittavaikutuksia, jotka on listattu MedDRA-elinluokituksen mukaan (taulukko 3). Haittavaikutukset esitetään jokaisessa elinluokassa niiden yleisyyden mukaan, alkaen yleisimmistä vaikutuksista. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Lisäksi haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 3. Luettelo haittavaikutusten yleisyydestä

Haittavaikutukset	Esiintyvyys
Infektiot	
Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
Keuhkokuume	Yleinen
Virtsatieinfektio	Yleinen
Psyykkiset häiriöt	
Ärtisyys	Hyvin yleinen
Levottomuus	Yleinen
Uneliaisuus	Yleinen
Rauhattomuus	Tuntematon
Yliaktiivisuus	Tuntematon
Lyhyt keskittymiskyky	Tuntematon
Turhautuneisuus	Tuntematon
Mielialamuutokset	Tuntematon
Raivokohtaukset	Tuntematon
Ajoittainen kiihtymys	Tuntematon
Yliherkkyys, ujous ja lapsuus- ja nuoruusiälle ominainen sosiaalinen eristäytyminen	Tuntematon
Surullisuus	Tuntematon
Itkeminen	Tuntematon
Pelko	Tuntematon
Hermosto	
Päänsärky	Melko harvinainen
Unettomuus	Tuntematon
Silmät	
Mydriaasi	Melko harvinainen
Nystagmus	Melko harvinainen
Sulkukulmaglaukooma	Tuntematon
Valonarkuus	Tuntematon
Silmien kuivuminen	Tuntematon
Sydän	
Punoitus	Hyvin yleinen

Haittavaikutukset	Esiintyvyys
Transientti bradykardia	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenän tukkoisuus	Hyvin yleinen
Nenäverenvuoto	Yleinen
Keuhkoputken eritteiden vähentyminen	Hyvin yleinen
Sinuiitti	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
Suun kuivuminen	Hyvin yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen
Halitoosi (pahanhajuinen hengitys)	Melko harvinainen
Ruokatorven hiivasieni-infektio (sammias)	Melko harvinainen
Gastrointestinaalinen liikkuvuushäiriö	Melko harvinainen
Pseudo-obstruktio	Melko harvinainen
Pahoinvointi	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	
Ihottuma	Yleinen
Ihon kuivuus	Tuntematon
Hikoilun estyminen	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatie	
Virtsaumpi	Hyvin yleinen
Virtsapakko	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Kuume	Yleinen
Nestehukka	Melko harvinainen
Jano kuumalla ilmalla	Melko harvinainen
Angioödeema	Tuntematon
Allerginen reaktio	Tuntematon

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Virtsaumpi

Virtsaumpi on tunnettu antikolinergisiin lääkevalmisteisiin liittyvä haittavaikutus (15 %). Glykopyrroonium-hoito tulee lopettaa, kunnes virtsaumpi on hoitunut. -

Keuhkokuume

Keuhkokuume on tunnettu antikolinergisiin lääkevalmisteisiin liittyvä haittavaikutus (7,9 %). Glykopyrroonium-hoito tulee lopettaa, kunnes keuhkokuume on hoitunut.

Ummetus

Ummetus on tunnettu antikolinergisiin lääkevalmisteisiin liittyvä haittavaikutus (30 %). Glykopyrroonium-hoito tulee lopettaa, kunnes ummetus -on hoitunut.

Keskushermosto

Vaikka glykopyrrooniumin kyky läpäistä veri-aivoeste on rajallinen, kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu keskushermostollisten vaikutusten lisääntymistä (23 %). Näistä vaikutuksista on keskusteltava potilaan huoltajan kanssa hoitoarvioiden yhteydessä ja harkittava annoksen pienentämistä.

Sydän

Glykopyrrooniumilla tiedetään olevan vaikutuksia sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen annosten yhteydessä, joita käytetään anestesian aikana, vaikka kroonista runsasta syljeneritystä sairastaville

lapsille tehdyissä kliinisissä kokeissa tätä vaikutusta ei ole ilmennyt. Vaikutus sydämeen ja verenkiertoelimistöön on otettava huomioon sietokykyä arvioitaessa.

Hematologiset ja kemialliset ominaisuudet

Yli 10 %:n lasku normaalista viitealueesta alkutilanteessa on havaittu absoluuttisten –neutrofiilien (11,2 %) ja punaisten verisolujen solujen (11,1 %) määrässä, ja yli 10 %:n kasvu normaalista viitealueesta alkutilanteessa on havaittu monosyyttien (16,7 %) ja absoluuttisten monosyyttien (11,2 %) määrässä. Yli 10 %:n lasku normaalista viitealueesta alkutilanteessa havaittiin hiilidioksidin (15,1 %), bikarbonaatin (13,3 %) ja kreatiniinin (10,7 %) pitoisuuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9. Yliannostus

Oireet

Glykopyrrolonin yliannostuksen seurauksena voi olla antikolinerginen syndrooma, jonka aiheuttaa neurotransmission estyminen muskariinireseptoripaikoissa. Kliinisiä oireita aiheuttavat keskushermostolliset vaikutukset, ääreishermostolliset vaikutukset tai nämä molemmat. Yleisiä oireita ovat punoitus, kuiva iho ja limakalvot, mydriaasi ja silmien mukautumiskyvyn häviäminen, muuttunut psyykinen tila ja kuume. Muita oireita ovat sinustakykardia, suolistoäänien väheneminen, toiminnallinen ileus, virtsaumpi, hypertensio, vapina ja myokloniset nykäykset.

Hallinta

Mikäli potilaalla ilmenee antikolinergistä toksisuutta, hänet on vietävä lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jossa on tarjolla edistykselliset hoitotoimenpiteet (elämää ylläpitävät mahdollisuudet). Gastrointestinaalista puhdistusta aktiivihieillä ennen sairaalahoitoa ei suositella mahdollisen somnolenssin ja kohtausten vuoksi, joiden seurauksena voi olla keuhkoaspiraatoriski. Sairaalassa aktiivihieitä voidaan antaa, mikäli potilaan hengitystiet voidaan asianmukaisesti suojata. Fysostigmiinisyläatin käyttö on suositeltavaa, kun potilaalla ilmenee takydysrytmiaa ja siitä aiheutuvaa hemodynamiikan heikentymistä, voimakkaita ja vaikeasti hoidettavia kohtauksia, vakavaa levottomuutta tai psykoosia.

Potilaita ja/tai vanhempia/huoltajia on ohjeistettava varmistamaan, että annos on aina oikea, jotta annostusvirheiden tai yliannostuksen yhteydessä ilmenevät glykopyrrolonin antikolinergiset haittavaikutukset voidaan välttää.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Toiminnallisiin gastrointestinaalisiin häiriöihin tarkoitettut lääkevalmisteet, synteettiset antikolinergit, kvaternaariset ammoniumyhdisteet. ATC-koodi: A03AB02.

Glykopyrrolonin on kvaternaarinen ammonium-antimuskariniini, jonka ääreisvaikutukset ovat vastaavat kuin atropiinissa.

Antimuskariniinit ovat asetyylikoliinin toimintojen kilpailukykyisiä inhibiittoreita autonomisten vaikuttajapaikkojen muskariinireseptoreissa, joita hermottavat parasympaattiset (kolinergiset

postganglionaariset) hermot. Lisäksi ne estävät asetyylikoliinin toimintaa silloin, kun sileästä lihaksesta puuttuu kolinerginen hermotus.

Syljeneritystä välittää pääasiallisesti sylkirauhasten parasympaattinen hermotus. Glykopyrroonium estää kilpailukykyisesti sylkirauhasten ja muiden ääreiskudosten kolinergisiä muskariinireseptoreita ja vähentää näin välillisesti syljeneritystä. Glykopyrrooniumilla on vähän vaikutusta kolinergisiin ärsykkeisiin nikotiini-asetyylikoliinireseptoreissa, postganglionaaristen kolinergisten hermosolujen hermottamiin rakenteisiin ja sileisiin lihaksiin, jotka reagoivat asetyylikoliiniin, mutta joilla ei ole kolinergistä hermotusta.

Annoksen kasvaessa ilmeneviä antimuskariinisia ääreisvaikutuksia ovat sylki-, keuhkoputki- ja hikirauhasten eritteiden vähentyminen, pupillien laajentuminen (mydriaasi) ja akkommodaatiohalvaus (syklopegia), kiihtynyt syke, virtsaamisen estyminen ja gastrointestinaalisten äänien väheneminen ja vatsahapon erityksen estyminen.

Plasebokontrolloidut tehoa koskevat tiedot sisältävät potilaita, joiden hoidon kesto oli 8 viikkoa. Yli 8 viikon hoidosta ei ole saatavilla plasebo- tai vertailukontrolloituja tietoja.

Zeller *et al* 2012a arvioivat glykopyrrooniumbromidi-oraaliliuoksen (1 mg/5 ml) tehoa ongelmallisen syljenerityksen hallinnassa, jota esiintyy CP-oireyhtymän ja muiden neurologisten sairauksien yhteydessä. Tutkimuksessa 38 iältään 3–23-vuotiaista ja painoltaan vähintään 12,2 kg potilasta, joilla on vakava runsas syljenerityshäiriö (vaatteet märät 5–7 päivänä/viikko), satunnaistettiin kahdeksan viikon hoitoon glykopyrrooniumilla (n = 20), 20–100 µg/kg (ei yli 3 mg yhteensä) kolme kertaa vuorokaudessa, tai vastaavalle plasebolle (n = 18). Ensimmäiset neljä viikkoa muodostivat yksilöllisen titrausjakson, joka sisälsi määrättyjä vaiheita saadun vasteen mukaan, minkä jälkeen seurasi neljän viikon ylläpitohoito. Ensimmäinen tehoa mittaava ominaisuus oli prosenttiosuutena määritetty responderiarvo, joksi määritettiin vähintään 3 pisteen parannus syljeneritystä mittaavalla mTDS-asteikolla (modified Teacher's Drooling Scale). Ensimmäistä analyysiryhmää muutettiin niin, että siihen kuului vain iältään 3–16-vuotiaita potilaita, joista 19 kuului glykopyrroolaattioraaliliuosta saaneeseen ryhmään ja 17 plaseboryhmään. Responderiarvoksi määritettiin vähintään 3 pisteen parannus syljeneritystä mittaavalla mTDS-asteikolla (modified Teacher's Drooling Scale)

Responderiarvo viikolla 8.	Vähintään 3 pisteen parannus mTDS-asteikolla	Keskimääräiset parannukset mTDS-asteikolla
Glykopyrroonium	19 potilaasta 14:llä (73,7 %)	3,94 pistettä (SD: 1,95; 95 %; CI: 2,97–4,91)
Lumelääke	17 potilaasta 3:lla (17,6 %)	0,71 pistettä (SD: 2,14; 95 % CI: -0,43–1,84)
p-arvo	p = 0,0011	p < 0,0001

Lisäksi lääkäreistä 84 % ja vanhemmista/hoitajista 100 % katsoi glykopyrroolaatin hyödylliseksi verrattuna lumelääkkeeseen (p ≤ 0,014), jossa vastaavat prosenttiosuudet olivat lääkäreillä 41 % ja vanhemmilla/hoitajilla 56 %. Yleisimmin raportoituja hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia (glykopyrroolaatti vs. lumelääke) olivat suun kuivuminen, ummetus, oksentelu ja nenän tukkoisuus.

Glykopyrrooniumin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avoimin merkinnöin tehtävässä tutkimuksessa ilman kontrolliryhmää 24 viikon ajan ja 3–18-vuotiaille lapsille. Viikolla 24 / poistumiskäynti, 52,3 prosentilla (95 %:n luottamusväli 43,7–60,9) potilaista (n=130) oli alkutilanteeseen verrattuna vähintään kolmeen pisteen lasku mTDS-asteikolla, ja heidät luokiteltiin respondereiksi oraaliliuoksena annettavalle glykopyrroolaattihoidolle. Haittavaikutusprofiili oli yhdenmukainen antikolinergien profiilin kanssa (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2. Farmakokinetiikka

Verrattaessa yhtä 50 µg/kg:n oraaliannosta ja yhtä 5 µg/kg:n laskimonsisäisesti annettavaa annosta oraalisen glykopyrrooniumin biologisen hyötyosuuden absoluuttinen keskiarvo oli alhainen ja noin 3 %

(vaihtelualue 1,3–13,3 %) iältään 7–14-vuotiailla lapsilla, joille tehtiin intraokulaarinen leikkaus (n = 6) lääkevalmisteen lipidien alhaisen liukenevuuden vuoksi. Lapsille harvaan tehdystä farmakokineettisestä näytteenotosta saatujen tietojen perusteella suositellaan annoksesta riippuvaista farmakokinetiikkaa.

Oraalisen glykopyrtroniumin biologinen hyötyosuus lapsilla sijoittui aliravittujen ja paastonneiden aikuisten väliin. Antaminen yhtä aikaa ruoan kanssa pienentää glykopyrtroniumiin liittyvää systeemistä altistusta merkittävästi.

Aikuisilla glykopyrtroniumin jakautuminen oli nopeaa yhden 6 µg/kg:n laskimonsisäisesti annetun annoksen jälkeen: jakautumisen puoliintumisaika oli $2,2 \pm 1,3$ minuuttia. ³H-merkityn glykopyrtroniumin antamisen jälkeen yli 90 % radioaktiivisesta merkkiaineesta hävisi plasmasta 5 minuutissa ja lähes 100 % hävisi 30 minuutissa, mikä osoittaa nopeaa jakautumista. Glykopyrtroniumia saaneille (antoreittiä ja annostuksia ei määritetty) terveille aikuisille ja CP-oireyhtymää ja siihen liittyvää kohtalaista tai vakavaa kroonista runsasta syljeneritystä sairastaville lapsille tehdyistä populaatiofarmakokineettisistä analyyseistä saatujen tietojen perusteella lääkevalmiste ei osoittanut lineaarista farmakokinetiikkaa.

Jakautumistilavuus $0,64 \pm 0,29$ l/kg aikuisilla vastaa kehon kokonaisnestepitoisuutta. Pediatriassa populaatioissa jakautumistilavuus on jonkin verran suurempi ja vaihtelee välillä 1,31–1,83 l/kg.

Glykopyrtroniumin farmakokinetiikan on osoitettu olevan olennaisesti riippuvainen lapsen iästä ikähaarukassa 19 kuukautta – 14 vuotta lapsilla, jotka saavat 5 µg/kg:n laskimonsisäisen yksittäisannoksen. Useimmilla pediatriassa potilailla plasman glykopyrtroniumin käyrän suhteessa aikakäyrään on raportoitu olevan trieksponentiaalinen, kun aikuisilla vastaava käyrä on yleensä biekspontiaalinen. Jakautumistilavuudessa (V_{ss}) ja puhdistumassa (Cl) on havaittu lieviä muutoksia 1–3-vuotiailla lapsilla, mikä johtaa tilastollisesti merkittävään lyhyempään eliminaation puoliintumisaikaan ($t_{1/2,z}$) kuin mitä on havaittu nuoremmilla (alle 1-vuotiaissa; $p = 0,037$) tai vanhemmissa (yli 3-vuotiaissa; $p = 0,042$) ikäryhmissä.

Terveille aikuisille tehdyssä tutkimuksessa glykopyrtronium bromidia 2 000 µg:n yksittäisannos tuotti AUC-arvoksi 2,39 µg.h/l (paasto). AUC_{0-6h} -arvo 8,64 µg.h/l havaittiin sen jälkeen, kun glykopyrtroniumia oli annettu laskimonsisäisesti 6 µg/kg.

Teoreettisten fysikaaliskemiallisten näkökohtien perusteella kvaternaarisiin ammoniumyhdisteisiin kuuluvalla glykopyrtroniumilla odotetaan olevan alhainen biologinen keskihyötyosuus. Glykopyrtroniumia ei ollut havaittavissa nukutettujen leikkauspotilaiden tai keisarileikkauksessa olevien potilaiden aivo-selkäydinnesteessä 6–8 µg/kg:n laskimonsisäisen annoksen jälkeen. Pediatriassa populaatioissa 5 µg/kg:n laskimonsisäisellä glykopyrtroniumilla on alhainen biologinen keskihyötyosuus, paitsi tilanteissa, joissa veri-aivoeste on vaurioitunut (esim. suntin tulehtumisen vuoksi).

Glykopyrtroniumin ensisijainen eliminaatioreitti on munuaiserityksen kautta, pääasiassa muuttumattomana lääkevalmisteena. Laskimonsisäisesti annetusta annoksesta noin 65 % erittyy munuaisten kautta ensimmäisten 24 tunnin aikana, Pieni osuus (~5 %) eliminoituu sapessa.

Antoreitti näyttää vaikuttavan glykopyrtroniumin eliminaation puoliintumisaikaan, joka laskimonsisäisen annon jälkeen on $0,83 \pm 0,27$ tuntia, lihaksensisäisen annon jälkeen 75 minuuttia ja oraalisesti otetun annoksen (liuoksen) jälkeen 2,5–4 tuntia, vaikka näissäkin oli suurta vaihtelua. Se, että kahden jälkimmäisen antotavan, ja niistä erityisesti oraalisen antotavan, puoliintumisajat ovat pidempiä kuin laskimonsisäisessä annossa, heijastaa todennäköisesti glykopyrtroniumin monimutkaista imeytymistä ja jakautumista kullakin reitillä. On mahdollista, että pidempään kestävä imeytyminen oraalisen annon jälkeen johtaa eliminaatioon, joka on imeytymistä nopeampaa (tunnetaan flip-flop-kinetiikkana, jolle on ominaista, että imeytymisen nopeusvakio K_a on pienempi kuin eliminaationopeus K_e).

Lääkevalmisteen koko kehon puhdistuma laskimonsisäisen annoksen jälkeen on suhteellisen korkea, välillä $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg ja $1,14 \pm 0,31$ l/h/kg. Koska tämä ylittää munuaisen suodatusnopeuden ja vaikuttaa siltä, että yli 50 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan, on todennäköistä, että glykopyrroniumin munuaisten kautta tapahtuvaan eliminaatioon sisältyy sekä munuaissuodatus että proksimaalinen tubulaarinen erityys peruseritysmekanismien kautta.

Systeemisessä kokonaisaltistuksessa (AUC_{last}) keskimääräisen kasvun havaittiin enimmillään 1,4-kertaistuvan aikuispotilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisen vajaatoiminta ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²), ja enimmillään 2,2-kertaistuvan potilailla, joilla oli vakava munuaisen vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu $GFR < 30$ ml/min/1,73 m²). Annosta on pienennettävä 30 % (katso taulukko 2) potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisen vajaatoiminta. Glykopyrronium on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vakava munuaisen vajaatoiminta.

Perusominaisuudet (ikä, paino, sukupuoli ja rotu) eivät vaikuta glykopyrroniumin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan glykopyrroniumin farmakokinetiikkaan, sillä suurin osa lääkevalmisteesta eliminoidaan munuaisten kautta.

Antaminen yhtä aikaa ruoan kanssa pienentää glykopyrroniumin systeemistä altistusta merkittävästi (katso kohta 4.2).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sialanaria koskevia ei-kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, mukaan lukien geenitoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset.

Farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Vaikka tutkimustietoja on saatavilla rajallisesti, glykopyrroniumin yksittäisannoksen toksisuus on testattu useissa tutkimuksissa. Oraalisen antomenetelmän yhteydessä raportoitiin korkeita LD₅₀-arvoja, hiirillä 550 mg/kg ja rotilla yli 1 000 mg/kg. Suurempia annoksia (1 500–2 000 mg/kg) saaneilla rotilla havaittiin vapinaa, kloonisia ja toonisia kouristuksia ja vaivalloista hengitystä ennen kuolemaa, joka seurasi hengityshäiriöitä.

Glykopyrroniumin pitkäaikainen oraalinen anto koirille 4, 16 ja 64 mg/kg:n annoksina enimmillään 27 viikon ajan aiheutti mydriaasia, sykloplegiaa, kserostomiaa, oksentelua, ajoittaista kyyneleritystä, punasilmäisyyttä ja vetistä nenävuotoa.

Turvamarginaalien ekstrapolointi pediatriseen populaatioon ei ole mahdollista, sillä tietoja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista ei ole saatavilla ja glykopyrroniumilla ei ole tehty tutkimuksia nuorille eläimille.

Tietoja glykopyrroniumin vaikutuksista lisääntymiselimistöön on hyvin rajallisesti. Glykopyrroniumia saaneilla naarasrotilla havaittiin keltarauhasen pienentymistä. Urosrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen. Glykopyrroniumia saaneiden rottien lisääntymiskykyä tutkittaessa hedelmöitymisten määrän ja vieroituksen aikaisen eloonjäämisluvun havaittiin laskevan. Ei-kliinisten löydösten merkitys ihmisille ei ole selvää, ja lääkevalmisteen ihmisiä koskevien tietojen puuttumisen vuoksi glykopyrronium on vasta-aiheinen raskaana olevilla naisilla. Julkisesti ei ole saatavilla riittävästi tietoja, jotta lääkkeen vaikutuksia nuorten aikuisten lisääntymiselimiin voitaisiin arvioida, ja turvallisuutta ihmisraskauksissa ei ole osoitettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumbentsoaatti (E211)
Vadelma-aromi (sisältää propyleeniglykolia E1520)
Sukraloosi (E955)
Sitruunahappo (E330)
Puhdistettu vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3. Kesto aika

Kaksi vuotta.

2 kuukautta ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Meripihkanvärinen lasipullo, jossa suuritiheyspolyeteenistä valmistettu, sinetöity, lapsiturvallinen suljain ja leveä pientiheyspolyeteenistä valmistettu tiiviste. Pullo sisältää 60 ml tai 250 ml oraaliliuosta.

Pakkauskoko sisältää yhden pullon, yhden 8 ml:n pientiheyspolyeteenistä valmistetun mittaruiskun (asteikon mittaväli 0,1 ml) ja yhden ruiskuadapterin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Työnnä ruiskuadapteri pullon kaulaan. Työnnä mittaruiskun pää ruiskuadapteriin ja varmista, että se on tiukasti paikoillaan. Käännä pullo ylösalaisin. Vedä mäntää varovaisesti alas oikeaan tasoon (katso oikea annos taulukoista 1 ja 2). Käännä pullo pystyasentoon. Irrota mittaruisku. Aseta mittaruisku lapsen suuhun ja paina mäntää hitaasti, jotta ruisku tyhjenee lääkkeestä tasaisesti. Jos lääkettä annetaan lapselle syöttöletkun kautta, huuhteletku 10 ml:lla vettä lääkkeen antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Proveca Pharma Limited
Marine House
Clanwilliam Place
Dublin 2
Irlanti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1135/001 (250 ml:n pullo)
EU/1/16/1135/002 (60 ml:n pullo)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07/2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>