

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sialanar 320 mikrogram/ml, oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 1. Doseringstabel for børn og unge med normal nyrefunktion.

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

¹ µg/kg glycopyrronium

* Maksimal individuel dosis i denne vægtkategori

Pædiatrisk population – børn i alderen < 3 år

Sialanar anbefales ikke til symptomatisk behandling af sialorré (kronisk patologisk spytflåd) hos børn < 3 år (se pkt. 4.4).

Voksne

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

Ældre

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

Svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Ved let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR < 90 - ≥ 30 ml/min/1,73 m²) bør dosis reduceres med 30 % (se tabel 2).

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

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

¹ µg/kg glycopyrronium

* Maksimal individuel dosis i denne vægtkategori

Administration

Kun til oral anvendelse.

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

Hvis der anvendes sonde/næsesonde, skal den skylles med 10 ml vand umiddelbart efter administrationen.

For brugervejledning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Graviditet og amning.

Glaukom.

Urinretention.

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

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

Samtidig behandling med (se pkt. 4.5):

kaliumchlorid i oral fast lægemiddelform
antikolinergika.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Antikolinerge virkninger

Antikolinerge virkninger som f.eks. urinretention, obstipation og overophedning på grund af hæmmet svedafsondring kan være dosisafhængige og vanskelige at vurdere hos et handicappet barn. Lægen og

omsorgspersonen skal overvåge sådanne bivirkninger og følge nedenstående vejledning til at håndtere dem:

Håndtering af væsentlige antikolinerge bivirkninger

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

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

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

Mangel på sikkerhedsdata ved længerevarende behandling

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

Let til moderat sialorré

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

Hjerte

Glycopyrronium skal anvendes med forsigtighed hos patienter med akut myokardieinfarkt, hypertension, koronararteriesygdom, hjertearytmier og tilstande kendetegnet ved takykardi (herunder tyrotoksikose, hjertesvigt, hjertekirurgi) på grund af den potentielle øgning af hjertefrekvens og blodtryk samt hjerterytmeforstyrrelser, som administration kan medføre. Omsorgspersonen skal rådes til at tage barnets/den unges puls, hvis han/hun ser ud til at have det dårligt, og søge læge ved meget hurtig eller meget langsom hjertefrekvens.

Mave-tarm-kanal

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

Tænder

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

Luftveje

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

Bivirkninger i centralnervesystemet

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

Da glycopyrronium er en kvaternær ammoniumforbindelse, har lægemidlet kun begrænset evne til at passere blod-hjerne-barrieren, men graden af passage er ikke kendt. Der skal udvises forsigtighed hos

børn med kompromitteret blod-hjerne-barriere f.eks. på grund af intraventrikulær shunt, hjernetumor eller encefalitis.

Børn under 3 år

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

Vækst og udvikling

Glycopyrroniums indvirkning på det reproduktive system er ikke undersøgt. Kliniske studier med glycopyrronium har ikke rapporteret kort- eller langsigtet indvirkning på neurologisk udvikling eller vækst, men der er ikke gennemført specifikke studier heraf.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (det indeholder 23 mg) pr. maksimaldosis og er således stort set natriumfrit.

Natriumbenzoat

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Pædiatrisk population

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

Kontraindikation for samtidig anvendelse

Samtidig brug af glycopyrronium og følgende lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3):

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

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

Samtidig brug, der kræver nøje overvejelse

Samtidig brug af glycopyrronium og følgende lægemidler kræver nøje overvejelse:

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

Topiramater: Glycopyrronium kan potensere graden af den oligohidrose og hypertermi, der er forbundet med brug af topiramater, navnlig hos pædiatriske patienter.

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

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

Muskelflappende midler: Brug af antikolinergika efter administration af botulismetoksin kan potentielt reducere den systemiske antikolinerge virkning.

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

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

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

Andet

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Der foreligger ingen data om Sialanars indvirkning på hanlig og hunlig fertilitet. Reproduktionsstudier hos rotter, der har fået glycopyrronium, har vist en faldende konceptionsrate og en faldende overlevelsesrate på afvænningsstidspunktet. De offentligt tilgængelige data er ikke tilstrækkelige til at vurdere indvirkningen på det reproduktive system hos unge voksne (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger ved glycopyrronium er hyppige på grund af dets kendte farmakodynamiske antikolinerge virkninger. Virkning og bivirkninger skal afbalanceres og dosis vurderes regelmæssigt og justeres, hvis det er nødvendigt. De hyppigste antikolinerge bivirkninger i placebokontrollerede studier (se pkt. 5.1) var gastrointestinale gener som mundtørhed, obstipation, diarré og opkastning, som alle havde en hyppighed $\geq 15\%$. Sikkerhedsprofilen er desuden kendetegnet ved andre symptomer,

relateret til antikolinerge virkninger, med en hyppighed $\geq 15\%$, herunder urinretention, ansigtsrødme og tilstoppet næse.

Bivirkningerne forekommer oftere ved højere doser og længerevarende brug.

Skematisk oversigt over bivirkninger

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

Tabel 3. Liste over bivirkninger med angivelse af hyppighed

Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	
Infektion i de øvre luftveje	Almindelig
Pneumoni	Almindelig
Urinvejsinfektion	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	
Irritabilitet	Meget almindelig
Agitation	Almindelig
Døsighed	Almindelig
Rastløshed	Ikke kendt
Hyperaktivitet	Ikke kendt
Nedsat opmærksomhedsevne	Ikke kendt
Frustration	Ikke kendt
Humørsvingninger	Ikke kendt
Raserianfald	Ikke kendt
Periodisk letantændelighed	Ikke kendt
Følsomhed, generthed og social tilbagetrækning, der er specielt karakteristisk for barndom og ungdom	Ikke kendt
Tristhed	Ikke kendt
Grådlabilitet	Ikke kendt
Angst	Ikke kendt
Nervesystemet	
Hovedpine	Ikke almindelig
Søvnløshed	Ikke kendt
Øjne	
Mydriasis	Ikke almindelig
Nystagmus	Ikke almindelig
Snærvinklet glaukom	Ikke kendt
Fotofobi	Ikke kendt
Øjentørhed	Ikke kendt
Hjerte	
Ansigtsrødme	Meget almindelig
Forbigående bradykardi	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Tilstoppet næse	Meget almindelig
Næseblod	Almindelig
Nedsat mængde bronkialsekret	Meget almindelig
Sinuitis	Ikke kendt

Bivirkninger	Hyppighed
Mave-tarm-kanalen	
Mundtørhed	Meget almindelig
Obstipation	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig
Opkastning	Meget almindelig
Dårlig ånde	Ikke almindelig
Øsofageal candidiasis	Ikke almindelig
Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser	Ikke almindelig
Pseudo-obstruktion	Ikke almindelig
Kvalme	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	
Udslæt	Almindelig
Tør hud	Ikke kendt
Hæmmet svedafsondring	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Urinretention	Meget almindelig
Imperiøs vandladningstrang	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Pyreksi	Almindelig
Dehydrering	Ikke almindelig
Tørst i varmt vejr	Ikke almindelig
Angioødem	Ikke kendt
Allergisk reaktion	Ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Urinretention

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

Pneumoni

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

Obstipation

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

Centralnervesystemet

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

Hjerteforstyrrelser

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

Hæmatologi og kemi

Der er set et fald på > 10 % i forhold til det normale *baseline*-referenceområde hvad angår absolut neutrofiltal (11,2 %) og erytrocyttal (11,1 %), og en stigning på > 10 % i forhold til det normale

baseline-referenceområde hvad angår monocytal (16,7 %) og absolut monocytal (11,2 %). Der er set fald på > 10 % i forhold til det normale *baseline*-referenceområde hvad angår koncentrationerne af carbondioxid (15,1 %), hydrogencarbonat (13,3 %) og kreatinin (10,7 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via Lægemedelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S.

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Håndtering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Biotilgængeligheden for oralt glycopyrronium hos børn lå mellem biotilgængeligheden hos voksne, der havde fået mad, og biotilgængeligheden hos fastende voksne. Samtidig indtagelse af mad giver en markant nedsat systemisk eksponering for glycopyrronium.

Hos voksne var fordelingen af glycopyrronium hurtig efter en intravenøs enkeltdosis på 6 mikrogram/kg. Fordelingshalveringstiden var $2,2 \pm 1,3$ minutter. Efter administration af ^3H -mærket glycopyrronium forsvandt over 90 % af den radioaktive mærkning fra plasma i løbet af 5 minutter og næsten 100 % inden for 30 minutter, hvilket afspejler hurtig fordeling. Analyse af

populationsfarmakokinetiske data fra raske voksne og børn med cerebral parese og kronisk moderat til svær spytflåd, der fik glycopyrronium (administrationsvej og dosering ikke specificeret), viste ikke en lineær farmakokinetik for lægemidlet.

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

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

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

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

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

Glycopyrroniums eliminationshalveringstid synes at være afhængig af administrationsvejen, idet den var $0,83 \pm 0,27$ timer efter intravenøs administration, 75 minutter efter intramuskulær administration og omkring 2,5-4 timer efter oral administration (opløsning), selvom der var store variationer. At halveringstiden ved de to sidstnævnte administrationsveje, navnlig halveringstiden ved oral administration, er længere end ved intravenøs administration, afspejler formodentlig glycopyrroniums komplekse absorption og fordeling ved disse to administrationsveje. Det er muligt, at en langsommere absorption efter oral administration betyder, at eliminationen sker hurtigere end absorptionen (såkaldt flip-flop-kinetik, der er kendetegnet ved absorptionskonstant (K_a) < eliminationskonstant (K_e)).

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

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

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år.

2 måneder efter anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brugervejledning

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Proveca Pharma Limited
Marine House
Clanwilliam Place
Dublin 2
Irland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

07/2020

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