

Sialanar

R_x F_f

FrostPharma

Oral lösning 320 mikrog/ml
(Klar, färglös lösning.)

Läkemedel för funktionella gastrointestinala besvär, syntetiska antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar

Aktiv substans:

Glykopyrronium

ATC-kod:

A03AB02

Läkemedel från FrostPharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Indikationer

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt "Förteckning över hjälpämnena".

Graviditet och amning.

Glaukom.

Urinretention.

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

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

Samtidig behandling med (se avsnitt Interaktioner)

fast oral formulering av kaliumklorid;

antikolinergika

Dosering

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

Dosering

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

Pediatrik population - barn och ungdomar från 3 års ålder

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

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

Yngre barn kan vara känsligare för oönskade händelser och detta bör beaktas vid alla dosjusteringar. Efter dostitreringsperioden ska barnets dregling övervakas tillsammans med vårdgivaren minst var tredje månad, för att bedöma förändringar i effekt och/eller tolerabilitet över tid, och dosen justeras i enlighet med detta.

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

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

Vikt	Dosnivå 1	Dosnivå 2	Dosnivå 3	Dosnivå 4	Dosnivå 5
Kg	(≈ 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 avser µg/kg glykopyrronium

*Maximal individuell dos i detta viktintervall

Pediatrik population - barn i åldern < 3 år

Sialanar rekommenderas inte till barn i åldern < 3 år vid symtomatisk behandling av dregling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vuxen population

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

Äldre population

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Vid lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR < 90 - ≥ 30 ml/min/1,73m²) bör doser sänkas med 30 % (se tabell 2).

Vikt	Dosnivå 1	Dosnivå 2	Dosnivå 3	Dosnivå 4	Dosnivå 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	2	2,8	4,2	4,2	4,2

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

1 avser µg/kg glykopyrtronium Administreringsätt

Endast för oral användning.

Samtidig administrering med mat leder till en uttalad sänkning av systemisk exponering för läkemedlet. Doseringen bör vara minst en timme före eller minst två timmar efter måltider eller vid fasta tidpunkter i förhållande till födointag. Fettrik mat bör undvikas. Där samtidig administrering med mat måste göras på grund av barnets särskilda behov, ska läkemedlet doseras konsekvent samtidigt med födointag. Om magsonder används ska dessa spolas igenom med 10 ml vatten omedelbart efter doseringen. Se avsnitt "Särskilda anvisningar för destruktion" för användaranvisningar.

Varningar och försiktighet

Antikolinerga effekter

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

Hantering av betydande antikolinerga biverkningar

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

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

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

Avsaknad av långtidsdata avseende säkerhet

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

Lindrig till måttlig sialorré

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

Hjärtat

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

Magtarmkanalen

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

Dentalt

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

Andningsorganen

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

CNS-biverkningar

Ökade effekter på centrala nervsystemet har rapporterats i kliniska prövningar, bland annat följande: irritabilitet; dåsighet; rastlöshet; överaktivitet; förkortad uppmärksamhetsperiod; frustration; humörförändringar; raserianfall eller explosivt beteende; överdriven känslighet; allvarlighet eller nedstämdhet; täta gråtattacker; rädsla. Beteendeförändringar bör övervakas. På grund av dess kvartära laddning har glykopyrronium begränsad förmåga att penetrera blod-hjärnbarriären, även om penetrationens omfattning är okänd. Försiktighet ska iaktas hos barn med påverkad blod-hjärnbarriär, t.ex. intraventrikulär shunt, hjärntumör, encefalit.

Barn under 3 år

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

Tillväxt och utveckling

Effekterna av glykopyrronium på reproduktionsorganen har inte undersökts. I kliniska studier har inga kort- eller långtidseffekter av glykopyrronium på utveckling och tillväxt av nervsystemet rapporterats, dock har inga specifika studier för dessa frågor utförts.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per maximal dos, dvs. är nästintill natriumfritt.

Natriumbensoat

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

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Pediatrik population

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

Följande interaktionsinformation avseende läkemedel är relevant för glykopyrronium.

Kontraindikationer vid samtidig användning

Samtidig användning av följande läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer)

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

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

Samtidig användning ska övervägas med försiktighet

Samtidig användning av följande läkemedel ska övervägas med försiktighet:

Antispasmodika: glykopyrtronium kan motverka de farmakologiska effekterna av gastrointestinala prokinetiska aktiva substanser såsom domperidon och metoklopramid.

Topiramater: glykopyrtronium kan potentiella effekterna av oligohydros och hypertermi i samband med användningen av topiramater, särskilt hos pediatrika patienter.

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

Neuroleptika/antipsykotika: effekterna av aktiva substanser såsom fenotiaziner, klozapin och haloperidol kan vara potentiella. Dosen av antikolinergika och/eller neuroleptika/antipsykotika kan behöva sänkas.

Skelettmuskelavslappande medel: Användning av antikolinergika efter administrering av botulinumtoxin kan potentiella systemiska antikolinerga effekter.

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

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

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

Övrigt

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

Graviditet

Kategori B:2.

Det finns inga data avseende användningen av Sialanar hos gravida kvinnor. Bedömningen av reproduktiva effektmått för glykopyrtronium är begränsad (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Glykopyrtronium är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Amning

Grupp IVa.

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

Fertilitet

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

Det finns inga data avseende effekterna av Sialanar på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Reproduktionsförmåga hos råttor som får glykopyrrolonium uppvisar en sänkning av dräktighetsprocenten och i överlevnadstalen vid avvänjning. Det saknas allmänt tillgängliga data för en tillräcklig bedömning av effekterna på reproduktionsorganen hos unga vuxna (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Trafik

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

Biverkningarna ökar med ökande dos.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar är vanliga med glykopyrrolonium till följd av dess kända farmakodynamiska antikolinerga effekter. Läkemedlets effekt bör balanseras mot biverkningarna och dosen bör regelbundet övervakas och vid behov justeras. De vanligaste antikolinerga biverkningarna i de placebokontrollerade studierna (se avsnitt "Farmakodynamiska egenskaper") var förknippade med magtarmkanalen och omfattade muntorrhet, förstoppning, diarré och kräkning, vilka samtliga uppträdde med en frekvens på $\geq 15\%$. Säkerhetsprofilen är närmare karakteriserad av andra symtom förknippade med antikolinerga effekter med en frekvens på $\geq 15\%$, vilka omfattar urinretention, flushing (värmekänsla i huden) och nästäppa. Biverkningar är vanligare vid högre doser och långvarig användning.

Tabellsammanfattning av biverkningar

Biverkningar som rapporterats i litteraturen för prövningar med glykopyrrolonium mot sialorré i den pediatrika populationen (omfattar 2 placebokontrollerade prövningar, en okontrollerad säkerhetsstudie där glykopyrrolonium användes i 6 månader, samt 3 understödjande studier med data över oönskade händelser i målpopulationen) listas i enlighet med MedDRA-klassificeringen av

organsystem (tabell 3). Inom varje klass av organsystem ordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste reaktionerna först. Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningarnas frekvens definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Lista över biverkningsfrekvens

Biverkningar	Frekvenskategori
--------------	------------------

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

Biverkningar	Frekvenskategori
Magtarmkanalen	
Muntorrhet	Mycket vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga
Kräkningar	Mycket vanliga

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

Beskrivning av valda biverkningar

Urinretention

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

Pneumoni

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

Förstopning

Förstopning är en känd biverkning i samband med antikolinerga läkemedel (30 %). Behandling med glykopyrronium bör sättas ut tills förstopningen gått tillbaka.

Centrala nervsystemet

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

Hjärtat

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

Hematologi och kemi

En minskning har setts på >10 % från det normala referensintervallet vid baseline för absolut antal neutrofiler (11,2 %) och röda blodkroppar (11,1 %), samt ökning >10 % från det normala referensintervallet vid baseline för antalet monocyter (16,7 %) och absolut antal monocyter (11,2 %).

Minskningar sågs på >10 % från det normala referensintervallet vid baseline för koncentrationerna av koldioxid (15,1 %), bikarbonat (13,3 %) och kreatinin (10,7 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Överdoser

Symtom

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

Hantering

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

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

Farmakodynamik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetik

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

Biotillgängligheten av oralt glykopyrrolat hos barn låg mellan den hos vuxna i fastande och icke- fastande tillstånd. Samtidig administrering med mat leder till en uttalad sänkning i systemisk exponering för glykopyrrolat.

Hos vuxna distribuerades glykopyrrolat snabbt efter en 6 µg/kg intravenös engångsdos; halveringstiden för distribution var $2,2 \pm 1,3$ minuter. Efter administrering av ³H-märkt glykopyrrolat försvann över 90 % av radiomärkningen från plasma på 5 minuter, och nästan 100 % inom 30 minuter, vilket återspeglar en snabb distribution. Analyser av farmakokinetiska populationsdata från friska vuxna och barn med cerebral

pares-associerad kroniskt måttligt till svårt dreglande som fick glykopyrronium (ej specificerad administreringsväg och dos) visade ingen linjär farmakokinetik av läkemedlet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig administrering med mat leder till en uttalad sänkning i systemisk exponering för glykopyrtronium (se avsnitt Dosering och administrerings sätt).

Prekliniska uppgifter

Icke-kliniska data, inräknat studier av genotoxicitet eller karcinogenicitet, har inte utförts för Sialanar. Begränsade icke-kliniska data baserade på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi eller

upprepad dostoicitet tyder inte på några särskilda risker för människa.

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml innehåller 400 mikrogram glykopyrtroniumbromid motsvarande 320 mikrogram glykopyrtronium. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt "Förteckning över hjälpämnen".

Förteckning över hjälpämnen

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

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Kasseras 2 månader efter första öppnandet.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Användaranvisningar

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Oral lösning 320 mikrog/ml Klar, färglös lösning.

1 x 250 milliliter flaska, 4119:11, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Oral lösning 320 mikrog/ml