

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sialanar 320 microgram/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 400 microgram glycopyrroniumbromide gelijkwaardig aan 320 microgram glycopyrronium.

Elke ml bevat 2,3 mg natriumbenzoaat (E211).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Sialanar dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van pediatrische patiënten met neurologische aandoeningen.

Dosering

Vanwege het gebrek aan gegevens over de veiligheid op de lange termijn wordt Sialanar aanbevolen voor kortdurend, intermitterend gebruik (zie rubriek 4.4)

Pediatrische patiënten – kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder

Het doseringsschema voor glycopyrronium wordt gebaseerd op het gewicht van het kind, te beginnen met ongeveer 12,8 microgram/kg per dosis (gelijkwaardig aan 16 microgram/kg per dosis glycopyrroniumbromide) drie keer per dag, om de 7 dagen te verhogen met de doses weergegeven in tabel 1 hieronder. De dosistitratie moet worden voortgezet tot een evenwicht is bereikt tussen werkzaamheid en bijwerkingen en zo nodig naar boven of beneden worden aangepast, tot een maximale individuele dosis van 64 microgram/kg lichaamsgewicht glycopyrronium of 6 ml (1,9 mg glycopyrronium, gelijkwaardig aan 2,4 mg glycopyrroniumbromide) drie keer per dag, als dat minder is. Dosistitratie moet worden uitgevoerd in overleg met de verzorger om zowel de werkzaamheid als de bijwerkingen te beoordelen, tot een aanvaardbare onderhoudsdosis is bereikt.

Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door gebruik van de laagst werkzame dosis die nodig is om de symptomen onder controle te houden. Het is belangrijk dat de verzorger het dosisvolume in de spuit controleert vóór toediening. Het maximale volume van de hoogste dosis is 6 ml. In het geval dat er een bekende anticholinerge bijwerking optreedt bij verhoging van de dosis, moet de dosis worden verlaagd tot de vorige, lagere dosis en moet het voorval worden gemonitord. Als het voorval niet verdwijnt, moet de behandeling worden gestaakt. In het geval van constipatie, urineretentie of longontsteking moet de behandeling worden gestaakt en moet er contact worden opgenomen met de voorschrijvende arts.

Jongere kinderen zijn mogelijk gevoeliger voor ongewenste voorvallen; hiermee moet rekening worden gehouden als de dosis wordt aangepast.

Na de dosistitratiefase moet de arts, samen met de verzorger, de sialorroe van het kind met tussenpozen van niet langer dan 3 maanden controleren, om de werkzaamheid en/of verdraagbaarheid in de loop van de tijd te beoordelen, en de dosis dienovereenkomstig aan te passen.

In tabel 1 wordt de dosis weergegeven in ml oplossing die moet worden gegeven voor elke gewichtscategorie bij elke verhoging van de dosis.

Tabel 1. Doseringstabel voor kinderen en jongeren met een normale nierfunctie.

Gewicht	Dosisniveau 1	Dosisniveau 2	Dosisniveau 3	Dosisniveau 4	Dosisniveau 5
kg	(~12,8 µg/kg)	(~25,6 µg/kg)	(~38,4 µg/kg)	(~51,2 µg/kg)	(~64 µg/kg) 1
	1	1	1	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 verwijst naar µg/kg glycopyrronium

*Maximale individuele dosis in deze gewichtscategorie

Pediatrie patiënten – kinderen <3 jaar

Sialanar wordt niet aanbevolen als symptomatische behandeling van sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij kinderen <3 jaar (zie rubriek 4.4).

Volwassen patiënten

Sialanar is uitsluitend geïndiceerd voor pediatrie patiënten. Er is beperkt bewijs uit klinisch onderzoek over het gebruik van glycopyrronium bij volwassen patiënten met pathologische speekselvloed.

Oudere patiënten

Sialanar is uitsluitend geïndiceerd voor pediatrie patiënten. Ouderen hebben een langere eliminatiehalfwaardetijd en een lagere klaring van geneesmiddelen; er zijn ook weinig gegevens die de werkzaamheid bij gebruik gedurende korte tijd ondersteunen. Daarom mag Sialanar niet worden gebruikt bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Verminderde leverfunctie

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Glycopyrronium wordt hoofdzakelijk door renale excretie geklaard uit de systemische circulatie en er wordt niet aangenomen dat een verminderde leverfunctie zal leiden tot een klinisch relevante toename van de systemische blootstelling aan glycopyrronium.

Verminderde nierfunctie

Ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Licht tot matig verminderde nierfunctie (eGFR <90 - ≥30 ml/min/1,73 m²): doses moeten met 30% worden verlaagd (zie tabel 2).

Tabel 2. Doseringstabel voor kinderen en jongeren met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Gewicht	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	2	2,8	4,2	4,2	4,2

¹ verwijst naar µg/kg glycopyrronium

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik.

Gelijktijdige toediening met voedsel leidt tot een duidelijke afname van de systemische blootstelling aan het geneesmiddel. Het geneesmiddel moet ten minste één uur vóór of ten minste twee uur na maaltijden worden toegediend of op vaste tijdstippen met betrekking tot de inname van voedsel. Zeer vetrijk voedsel moet worden vermeden. Als op grond van de specifieke behoeften van het kind gelijktijdige toediening met voedsel noodzakelijk is, moet het geneesmiddel consistent worden toegediend tijdens de inname van voedsel.

Indien er nasogastrische sondes/voedingssondes worden gebruikt, moeten deze direct na toediening worden gespoeld met 10 ml water.

Zie rubriek 6.6 voor de gebruiksinstructies.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding.

Glaucoom.

Urineretentie.

Ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), met inbegrip van patiënten met terminale nierinsufficiëntie die moeten worden gedialyseerd.

Voorgeschiedenis van darmobstructie, colitis ulcerosa, paralytische ileus, pylorusstenose en myasthenia gravis.

Gelijktijdig gebruik met (zie rubriek 4.5);
orale dosis kaliumchloride in vaste vorm;
anticholinergica.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anticholinerge effecten

Anticholinerge effecten, zoals urineretentie, constipatie en oververhitting door remming van de transpiratie kunnen dosisafhankelijk zijn en moeilijk te beoordelen bij een gehandicapt kind. Controle door artsen en zorgverleners is noodzakelijk betreffende naleving van de onderstaande instructies voor de behandeling:

Behandeling van belangrijke anticholinerge bijwerkingen

De verzorger moet de behandeling staken en advies vragen aan de voorschrijvende arts in geval van:

- constipatie
- urineretentie
- pneumonie
- allergische reactie
- pyrexie
- zeer warm weer
- veranderingen in het gedrag

Na evaluatie van het voorval zal de voorschrijvende arts bepalen of de behandeling moet worden gestaakt of voortgezet met een lagere dosis.

Gebrek aan gegevens over de veiligheid op lange termijn

Er zijn geen veiligheidsgegevens gepubliceerd over behandelingen van meer dan 24 weken. Gezien de beperkte beschikbaarheid van gegevens over de veiligheid op lange termijn en de onzekerheden rond het mogelijke risico op carcinogeniteit, moet de totale behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. Als een continue behandeling nodig is (bijv. in een palliatieve setting) of als de behandeling met tussenpozen wordt herhaald (bijv. in de niet-palliatieve setting als behandeling van een chronische ziekte) moeten de baten en risico's zorgvuldig en voor elke patiënt afzonderlijk tegen elkaar worden afgewogen en moet de behandeling nauwlettend worden gemonitord.

Lichte tot matige sialorroe

Vanwege de geringe waarschijnlijkheid van baten en het bekende bijwerkingenprofiel mag Sialanar niet worden gegeven aan kinderen met lichte tot matige sialorroe.

Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden als glycopyrronium wordt gebruikt bij patiënten met een acuut myocardinfarct, hypertensie, coronair vaatlijden, hartaritmie en aandoeningen die worden gekenmerkt door tachycardie (met inbegrip van thyreotoxicose, hartinsufficiëntie, hartchirurgie) vanwege de mogelijkheid van verhoogde hartslag, verhoogde bloeddruk en toename van ritmestoornissen als gevolg van toediening van glycopyrronium. De verzorger moet worden geadviseerd om de hartslag te meten als het kind onwel lijkt te zijn en om een zeer snelle of zeer trage hartslag te melden.

Maag-darmstelselaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden als antimuscarinica zoals glycopyrronium worden gebruikt bij patiënten met gastro-oesofageale reflux, een al bestaande constipatie en diarree.

Tandheelkundig

Aangezien verminderde speekselvorming het risico op cariës en parodontale ziekten kan verhogen, is het belangrijk dat patiënten adequate dagelijkse gebitsverzorging en regelmatig tandheelkundige controles krijgen.

Luchtwegen

Glycopyrronium kan verdikking van secreties veroorzaken, wat het risico op luchtweginfectie en longontsteking kan vergroten. Glycopyrronium moet worden gestaakt als de patiënt een longontsteking heeft.

Ongewenste voorvallen in het CZS

In klinisch onderzoek zijn toegenomen effecten in het centrale zenuwstelsel gemeld, waaronder: prikkelbaarheid; slaperigheid; rusteloosheid; overactiviteit; korte aandachtsspanne; frustratie; stemmingswisselingen; uitbarstingen of explosief gedrag; bovenmatige gevoeligheid; ernst of verdrietigheid; frequente huilbuien; angst. Veranderingen in het gedrag moeten worden gemonitord. Als gevolg van de quaternaire structuur passeert glycopyrronium in beperkte mate de bloed-hersenbarrière, maar in welke mate is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een verzwakte bloed-hersenbarrière, door bijv. een intraventriculaire shunt, een hersentumor of encefalitis.

Kinderen onder de 3 jaar

Sialanar wordt niet aanbevolen bij kinderen onder de 3 jaar, omdat er zeer weinig gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid van glycopyrronium in deze leeftijdsgroep.

Groei en ontwikkeling

De effecten van glycopyrronium op het voortplantingsstelsel zijn niet onderzocht.

In klinisch onderzoek is geen melding gedaan van effecten van glycopyrronium op de neuronale ontwikkeling of groei op de korte of lange termijn, maar er is geen specifiek onderzoek naar deze onderwerpen uitgevoerd.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximumdosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Natriumbenzoaat

Dit geneesmiddel bevat 2,3 mg natriumbenzoaat (E211) in elke ml.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens over interacties met andere geneesmiddelen in de pediatrie leeftijdsgroep.

De volgende informatie over geneesmiddeleninteractie is relevant voor glycopyrronium.

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

Gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Orale dosis kaliumchloride in vaste vorm: glycopyrronium kan het risico op laesies in het bovenste deel van het maag-darmkanaal versterken in combinatie met orale formuleringen van kaliumchloride in vaste vorm. De reden hiervoor is dat de gastro-intestinale passage langzamer verloopt, waardoor plaatselijk een hoge concentratie van kaliumionen ontstaat. Er is een verband met bloedingen in het bovenste deel van het maag-darmkanaal en ulceratie van de dunne darm, stenose, perforatie en obstructie waargenomen.

Anticholinergica: gelijktijdig gebruik van anticholinergica kan het risico op anticholinerge bijwerkingen verhogen. Anticholinergica kunnen de gastro-intestinale absorptie van andere, oraal toegediende anticholinergica vertragen en ook het risico op anticholinerge bijwerkingen vergroten.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen:

Antispasmodica: glycopyrronium kan de farmacologische effecten van gastro-intestinale prokinetisch werkzame stoffen, zoals domperidon en metoclopramide, neutraliseren;

Topiramaat: glycopyrronium kan in combinatie met het gebruik van topiramaat de effecten van oligohidrose en hyperthermie versterken, vooral bij pediatrie patiënten;

Sederende antihistaminica: kunnen additieve anticholinerge effecten hebben. Verlaging van de dosering anticholinergica of antihistaminica kan noodzakelijk zijn;

Neuroleptica/antipsychotica: de effecten van werkzame stoffen zoals fenothiazinen, clozapine en haloperidol kunnen worden versterkt. Verlaging van de dosering anticholinergica of neuroleptica/antipsychotica kan noodzakelijk zijn;

Skeletspierontspanners: Gebruik van anticholinergica na toediening van botulinetoxine kan systemische anticholinerge effecten versterken;

Tricyclische antidepressiva en MAO-remmers: kunnen additieve anticholinerge effecten hebben. Verlaging van de dosering anticholinergica en/of tricyclische antidepressiva en MAO-remmers kan noodzakelijk zijn.

Opiaten: werkzame stoffen als pethidine en codeïne kunnen leiden tot additieve ongewenste effecten in het centrale zenuwstelsel en maag-darmstelsel, en het risico op ernstige constipatie of paralytische ileus en depressie van het CZS verhogen. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moeten patiënten worden gecontroleerd op potentieel bovenmatige of langdurige depressie van het CZS en constipatie;

Corticosteroiden: Er kan zich steroïdgeïnduceerd glaucoom ontwikkelen met topische, geïnhaleerde, orale of intraveneus toegediende steroïden. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verhoogde oogdruk via een open- of geslotenkamerhoekmechanisme;

Overige

Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (bijv. antihistaminica, antidepressiva) kunnen cumulatieve parasymphicolytische effecten veroorzaken, waaronder droge mond, urineretentie, constipatie en verwardheid, en een verhoogd risico op anticholinergisch syndroom.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Indien van toepassing moet doeltreffende anticonceptie worden overwogen voordat vrouwen die zwanger kunnen worden, worden behandeld.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Sialanar bij zwangere vrouwen. De beoordeling van reproductieve eindpunten voor glycopyrronium is beperkt (zie rubriek 5.3). Glycopyrronium is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (rubriek 4.3).

Borstvoeding

Veiligheid tijdens borstvoeding is niet vastgesteld. Gebruik tijdens de periode van borstvoeding is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Sialanar op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. De reproductieve prestaties van ratten die glycopyrronium hebben gekregen, vertonen een afname wat het conceptiepercentage en overleving op de speenleeftijd betreft. Er zijn onvoldoende gegevens in het publieke domein om de effecten op het voortplantingsstelsel bij jonge volwassenen adequaat te beoordelen (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sialanar heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De anticholinerge effecten van glycopyrronium kunnen wazig zien, duizeligheid en andere effecten veroorzaken die het vermogen van een patiënt om taken waarvoor bepaalde vaardigheden nodig zijn,

zoals autorijden, fietsen en machines bedienen, kunnen aantasten. De bijwerkingen nemen toe met de dosis.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen komen vaak voor bij glycopyrronium vanwege de bekende farmacodynamische anticholinerge effecten. De werkzaamheid van het geneesmiddel moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen en de dosis moet regelmatig worden geëvalueerd en zo nodig aangepast. De meest voorkomende anticholinerge bijwerkingen in de placebogecontroleerde onderzoeken (zie rubriek 5.1) hielden verband met het maag-darmstelsel en waren droge mond, constipatie, diarree en braken, waarbij elke bijwerking zich voordeed met een frequentie van $\geq 15\%$. Het veiligheidsprofiel wordt verder gekenmerkt door andere symptomen die verband houden met de anticholinerge effecten, met een frequentie van $\geq 15\%$, met inbegrip van urineretentie, ‘flushing’ en neusverstopping. Bijwerkingen komen vaker voor bij hogere doses en langdurig gebruik.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen gemeld in de literatuur voor proeven met glycopyrronium voor sialorroe bij pediatrische patiënten (met inbegrip van 2 placebogecontroleerde proeven, een ongecontroleerd veiligheidsonderzoek waarin glycopyrronium 6 maanden werd gebruikt, en 3 ondersteunende onderzoeken met gegevens over ongewenste voorvallen in de doelpopulatie) worden vermeld per MedDRA systeem/orgaanklasse (tabel 3). Binnen elk systeem/elke orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt per frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3. Lijst met frequentie van bijwerkingen

Bijwerkingen	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Bovensteluchtweginfectie	Vaak
Pneumonie	Vaak
Urineweginfectie	Vaak
Psychische stoornissen	
Prikkelbaarheid	Zeer vaak
Agitatie	Vaak
Suf voelen	Vaak
Rusteloosheid	Niet bekend
Overactiviteit	Niet bekend
Korte aandachtsspanne	Niet bekend
Frustratie	Niet bekend
Veranderlijke stemming	Niet bekend
Driftbui	Niet bekend
Intermitterende explosieve stoornis	Niet bekend
Gevoeligheid, verlegenheid en sociale teruggetrokkenheidsstoornis op kinderleeftijd of adolescentie	Niet bekend
Verdrietig voelen	Niet bekend
Huilen	Niet bekend
Vrees	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn	Soms
Insomnia	Niet bekend
Oogaandoeningen	

Bijwerkingen	Frequentie categorie
Mydriase	Soms
Nystagmus	Soms
Geslotenkamerhoekglaucoom	Niet bekend
Fotofobie	Niet bekend
Droge ogen	Niet bekend
Hartaandoeningen	
Overmatig blozen	Zeer vaak
Tijdelijke bradycardie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Neusverstopping	Zeer vaak
Bloedneus	Vaak
Verminderde bronchiale secretie	Zeer vaak
Sinusitis	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Droge mond	Zeer vaak
Constipatie	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak
Braken	Zeer vaak
Halitose	Soms
Slokdarmcandidiasis	Soms
Maagdarmsstelselmotiliteitsaandoening	Soms
Pseudo-obstructie	Soms
Nausea	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Rash	Vaak
Droogheid van de huid	Niet bekend
Remming van transpiratie	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urineretentie	Zeer vaak
Urineringsaandrang	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Pyrexie	Vaak
Dehydratie	Soms
Dorst bij zeer warm weer	Soms
Angio-oedeem	Niet bekend
Allergische reactie	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Urineretentie

Urineretentie is een bekende bijwerking van anticholinerge geneesmiddelen (15%). De behandeling met glycopyrronium moet worden onderbroken tot de urineretentie is verdwenen.

Pneumonie

Longontsteking is een bekende bijwerking van anticholinerge geneesmiddelen (7,9%). De behandeling met glycopyrronium moet worden onderbroken tot de longontsteking is verdwenen.

Constipatie

Constipatie is een bekende bijwerking van anticholinerge geneesmiddelen (30%). De behandeling met glycopyrronium moet worden onderbroken tot de constipatie is verdwenen.

Centraal zenuwstelsel

Hoewel glycopyrronium slechts een beperkt vermogen heeft om de bloed-hersenbarrière te passeren, zijn er toegenomen effecten in het centraal zenuwstelsel gemeld in klinische proeven (23%). Dergelijke effecten moeten worden besproken met de verzorger tijdens de evaluaties van de behandeling en een dosisverlaging moet worden overwogen.

Hartaandoeningen

Het is bekend dat glycopyrronium een effect heeft op de hartslag en bloeddruk bij doses gebruikt tijdens anesthesie, hoewel in klinische proeven bij kinderen met chronische speekselvloed dit effect niet is gebleken. Een effect op het cardiovasculaire stelsel moet worden overwogen als de verdraagbaarheid wordt geëvalueerd.

Hematologie en chemie

Een verlaging van >10% ten opzichte van het normale referentiebereik bij baseline voor het absolute aantal neutrofielen (11,2%) en rode bloedcellen (11,1%), en toenames van >10% ten opzichte van het normale referentiebereik bij baseline voor monocytten (16,7%) en het absolute aantal monocytten (11,2%) zijn waargenomen. Verlagingen van > 10% ten opzichte van het normale referentiebereik bij baseline zijn waargenomen voor de concentratie kooldioxide (15,1%), bicarbonaat (13,3%) en creatinine (10,7%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9. Overdosering

Symptomen

Overdosering van glycopyrronium kan leiden tot anticholinergisch syndroom, veroorzaakt door de remming van de cholinerge neurotransmissie bij de muscarinereceptoren. Klinische verschijnselen worden veroorzaakt door effecten op het CZS, perifere zenuwstelsel, of beide. Veelvoorkomende verschijnselen zijn onder andere blozen, droge huid en slijmvliesen, mydriase met accommodatieverlies, gewijzigde psychische status en koorts. Andere verschijnselen zijn onder meer sinustachycardie, verminderde darmgeluiden, functionele ileus, urineretentie, hypertensie, beverigheid en myoclonische trekkingen.

Behandelbeleid

Patiënten met anticholinerge toxiciteit moeten naar de dichtstbijzijnde instelling voor spoedeisende hulp met geavanceerde levensondersteunende systemen worden overgebracht. Gastro-intestinale ontsmetting met geactiveerde kool vóór vervoer naar het ziekenhuis wordt niet aanbevolen vanwege de mogelijkheid van slaperigheid en convulsies en het resulterende risico op pulmonale aspiratie. In het ziekenhuis kan geactiveerde kool worden toegediend als de luchtwegen van de patiënt voldoende kunnen worden beschermd. Fysostigminesalicylaet wordt aanbevolen in het geval van tachyarritmie met daaropvolgende hemodynamische problemen, therapieresistente convulsie, hevige agitatie of psychose.

Patiënten en/of ouders/verzorgers moeten worden geadviseerd om ervoor te zorgen dat elke keer een juiste dosis wordt gegeven, teneinde de schadelijke gevolgen van anticholinerge reacties van glycopyrronium gezien bij toedieningsfouten of overdosering te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten bij functionele maag-darmstoornissen, synthetische anticholinergica, quaternaire ammoniumverbindingen. ATC-code: A03AB02.

Glycopyrronium is een quaternaire antimuscarinerge ammoniumverbinding met perifere effecten die lijken op die van atropine.

Antimuscarinica zijn competitieve remmers van de werking van acetylcholine op de muscarinereceptoren van de autonome effectorplaatsen geïnnerveerd door parasymphatische (cholinerge postganglionaire) zenuwen. Ze remmen ook de werking van acetylcholine waar glad spierweefsel geen cholinerge innervatie heeft.

De speekselproductie wordt hoofdzakelijk gemedieerd door parasymphatische innervatie van de speekselklieren. Glycopyrronium remt de cholinerge muscarinereceptoren in de speekselklieren en andere perifere weefsels competitief, en vermindert zo indirect de speekselproductie. Glycopyrronium heeft weinig effect op cholinerge prikkels op nicotine-acetylcholinereceptoren, op structuren geïnnerveerd door postganglionaire cholinerge neuronen en op glad spierweefsel dat reageert op acetylcholine maar geen cholinerge innervatie heeft.

Perifere antimuscarinerge effecten die optreden naarmate de dosis toeneemt zijn: verlaagde productie van secreties uit de speeksel-, zweet- en bronchiale klieren; verwijding van de pupillen (mydriase) en verlamming van accommodatie (cycloplegie); verhoogde hartslag; remming van mictie en afname van de maag-darmtonus; remming van de maagzuursecretie.

Placebogecontroleerde gegevens voor de werkzaamheid zijn van patiënten die 8 weken zijn behandeld. Er zijn geen gegevens waarbij een behandeling van meer dan 8 weken wordt vergeleken met een placebo of controlemiddel.

Zeller *et al* 2012a hebben de werkzaamheid van glycopyrroniumbromide-drank (1 mg/5 ml) geëvalueerd voor de behandeling van problematische speekselvloed in verband met cerebrale parese en andere neurologische aandoeningen. Achtendertig patiënten van 3–23 jaar die ten minste 12,2 kg (27 lb) wogen met ernstige speekselvloed (vochtige kleding 5–7 dagen/week) werden gerandomiseerd naar acht weken behandeling met glycopyrronium (n = 20), 20-100 µg/kg (niet meer dan 3 mg in totaal) drie keer per dag, of overeenkomende placebo (n = 18). In de eerste vier weken was er een individuele titratie in vaste stappen afhankelijk van de respons, gevolgd door 4-weken onderhoudsbehandeling. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het responderpercentage, gedefinieerd als het percentage met een verbetering van ≥3 punten op de mTDS (modified Teacher's Drooling Scale). De primaire analysepopulatie werd gewijzigd naar uitsluitend patiënten van 3-16 jaar oud. Dat leverde 19 patiënten op in de groep die glycopyrrolaatdrank kreeg en 17 in de placebogroep. Het responderpercentage was gedefinieerd als een verbetering van ten minste 3 punten op de mTDS (modified Teacher's Drooling Scale).

Responderpercentage in week 8	Verbetering van ten minste 3 punten op de mTDS	Gemiddelde verbetering op de mTDS
Glycopyrronium	14 van de 19 patiënten (73,7%)	3,94 punten (SD: 1,95; 95%-BI: 2,97-4,91)
Placebo	3 van de 17 patiënten (17,6%)	0,71 punten (SD: 2,14; 95%-BI: -0,43-1,84)
p-waarde	p = 0,0011	p < 0,0001

Bovendien vonden 84% van de artsen en 100% van de ouders/verzorgers glycopyrrolaat nuttig, in vergelijking met respectievelijk 41% en 56% voor placebo (p ≤ 0,014). De meest gemeld TEAE's (bijwerkingen die ontstonden tijdens de behandeling) (glycopyrrolaat vs. placebo) waren droge mond, constipatie, braken en neusverstopping.

De veiligheid en werkzaamheid van glycopyrronium zijn onderzocht in een openlabel onderzoek zonder controlegroep gedurende een periode van 24 weken bij kinderen van 3 tot 18 jaar. Bij het bezoek van week 24/afsluitend bezoek was er bij 52,3% (95% betrouwbaarheidsinterval 43,7–60,9) van de patiënten (n=130) sprake van een afname van ten minste drie punten op de mTDS ten opzichte

van baseline; deze patiënten werden geassocieerd als responders op een behandeling met glycopyrrolaatdrank. Het bijwerkingenprofiel kwam overeen met dat gezien bij anticholinergica (zie rubriek 4.4 en 4.8).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van glycopyrronium, waarbij één orale dosis van 50 µg/kg en één i.v. dosis van 5 µg/kg werden vergeleken, was laag: ongeveer 3% (spreiding 1,3–13,3%) bij kinderen van 7–14 jaar die intra-oculaire chirurgie ondergingen (n = 6). Dat werd toegeschreven aan de lage oplosbaarheid in vetten van het geneesmiddel. Gegevens van schaarse farmacokinetische monsterneming (sparse sampling) bij kinderen duiden op een dosisevenredige farmacokinetiek.

De biologische beschikbaarheid van oraal glycopyrronium bij kinderen lag tussen die van volwassenen in gevoede en nuchtere toestand. Gelijktijdige toediening met voedsel leidt tot een duidelijke afname in de systemische blootstelling aan glycopyrronium.

Bij volwassenen werd glycopyrronium snel verspreid, na één i.v. dosis van 6 µg/kg; de distributiehelfwaardetijd bedroeg $2,2 \pm 1,3$ minuten. Na toediening van ³H- gelabeld glycopyrronium verdween meer dan 90% van het radiolabel uit het plasma in 5 minuten, en bijna 100% binnen 30 minuten, wat een afspiegeling is van de snelle distributie. Analyses van de populatiefarmacokinetische gegevens van gezonde volwassenen en kinderen met aan cerebrale parese gerelateerde chronische matige tot ernstige speekselvloed die glycopyrronium kregen (wijze van toediening en doseringen niet opgegeven), wezen niet op een lineaire farmacokinetiek van het geneesmiddel.

Het distributievolume, $0,64 \pm 0,29$ l/kg bij volwassenen, komt overeen met dat van de totale hoeveelheid lichaamsvocht. Het distributievolume is iets hoger in de pediatrie populatie(s), variërend van 1,31 tot 1,83 l/kg.

De farmacokinetiek van glycopyrronium bleek in wezen onafhankelijk van de leeftijd te zijn bij kinderen in de leeftijdsgroep van 0,19 – 14 jaar die één i.v. dosis van 5 µg/kg kregen. Bij de meeste pediatrie patiënten worden tri-exponentiële curves gemeld voor plasmaglycopyrronium afgezet tegen de tijd; bij volwassenen is de curve meestal bi-exponentieel. Er zijn matige veranderingen in het distributievolume (V_{ss}) en de klaring (Cl) waargenomen bij kinderen tussen 1 en 3 jaar oud, wat leidde tot een statistisch significant kortere eliminatiehelfwaardetijd ($t_{1/2,z}$) dan die waargenomen bij jongere (<1 jaar oud; $p = 0,037$) of oudere (>3 jaar oud; $p = 0,042$) groepen kinderen.

In een onderzoek met gezonde volwassenen leidde één dosis van 2000 µg glycopyrroniumbromide tot een AUC van 2,39 µg.uur/l (nuchter). Er werd een AUC_{0-6h} van 8,64 µg.uur/l waargenomen na 6 µg/kg i.v. glycopyrronium.

Op basis van theoretische fysisch-chemische overwegingen zou de quaternaire ammoniumverbinding glycopyrronium naar verwachting een lage centrale biologische beschikbaarheid hebben; er werd geen glycopyrronium gedetecteerd in het CSV van geanestheerde chirurgische patiënten of patiënten die een keizersnede ondergingen na een i.v. dosis van 6 – 8 µg/kg. Bij pediatrie patiënten heeft 5 µg/kg i.v. glycopyrronium een lage centrale biologische beschikbaarheid, behalve in gevallen waarin de bloed-hersenbarrière is aangetast (bijv. infectie bij een shunt).

De primaire eliminatieroute van glycopyrronium is via de nieren, hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel. Ongeveer 65% van een i.v. dosis wordt binnen de eerste 24 uur via de nieren uitgescheiden. Een klein deel (~5%) wordt uitgescheiden met de gal.

De eliminatiehelfwaardetijd van glycopyrronium lijkt afhankelijk te zijn van de wijze van toediening en bedraagt $0,83 \pm 0,27$ uur na i.v. toediening, 75 minuten na i.m. toediening en rond de 2,5 - 4 uur na orale toediening (drank), hoewel ook dit uiterst variabel was. Dat de laatste twee helfwaardetijden, en vooral die voor orale toediening, langer zijn dan voor i.v. toediening houdt waarschijnlijk verband met

de complexe absorptie en distributie van glycopyrronium via beide routes. Het is mogelijk dat een trage absorptie na orale toediening ertoe leidt dat de eliminatie sneller verloopt dan de absorptie (bekend als flipflop-kinetiek, gekenmerkt door $K_a > K_e$).

De totale klaring van het geneesmiddel uit het lichaam na een i.v. dosis is relatief hoog: tussen $0,54 \pm 0,14$ l/uur/kg en $1,14 \pm 0,31$ l/uur/kg. Aangezien dit sneller is dan de glomerulaire filtratiesnelheid en het erop lijkt dat meer dan 50% van de dosis onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, is het waarschijnlijk dat de renale eliminatie van glycopyrronium zowel via glomerulaire filtratie als secretie door de proximale tubuli via het base-uitscheidingsmechanisme verloopt.

Een gemiddelde toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{laatste}) van tot wel 1,4 keer werd gezien bij volwassen onderzoeksdeelnemers met lichte en matige nierinsufficiëntie (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) en tot 2,2 keer bij onderzoeksdeelnemers met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (geschatte GFR < 30 ml/min/1,73 m²). De dosis moet met 30% worden verlaagd (zie tabel 2) bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Glycopyrronium is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

De baselinekenmerken (leeftijd, gewicht, geslacht en ras) hebben geen invloed op de farmacokinetiek van glycopyrronium.

Een verstoorde leverfunctie zal naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetiek van glycopyrronium, aangezien het geneesmiddel grotendeels wordt geëlimineerd via de nieren.

Gelijktijdige toediening met voedsel leidt tot een duidelijke afname van de systemische blootstelling aan glycopyrronium (zie rubriek 4.2).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken, waaronder van genotoxiciteit of carcinogeniteit, uitgevoerd voor Sialanar.

Bepaalde niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of toxiciteit bij herhaalde dosering.

De toxiciteit van één dosis glycopyrronium is getest in een reeks onderzoeken, hoewel er slechts beperkte experimentele gegevens beschikbaar zijn. Na orale toediening werden er hoge LD₅₀-waarden van 550 mg/kg bij muizen en meer dan 1000 mg/kg bij ratten gemeld. Bij ratten werden bij hogere doses (1500-2000 mg/kg) tremoren, klonische en tonische convulsies en moeilijke ademhaling waargenomen vóór overlijden door ademhalingsfalen.

Chronische orale toediening van glycopyrronium in doses van 4, 16 en 64 mg/kg gedurende maximaal 27 weken aan honden leidde tot mydriase, cycloplegie, xerostomie, emesis, incidentele tranenvloed, hyperemie van de sclera en rinorroe.

Extrapolatie van veiligheidsmarges naar pediatrische patiënten is niet mogelijk, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn van toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses en er geen onderzoek met glycopyrronium bij jonge dieren is uitgevoerd.

Er zijn zeer weinig gegevens over reproductie-eindpunten voor glycopyrronium. Een afname van corpora lutea werd waargenomen bij vrouwtjesratten die glycopyrronium hadden gekregen. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannetjesratten. De reproductieve prestaties van ratten die glycopyrronium hebben gekregen, vertonen een afname wat betreft het conceptiepercentage en overleving op de speenleeftijd. Het belang van de niet-klinische bevindingen voor de mens is niet duidelijk en het gebrek aan gegevens bij mensen over het geneesmiddel is de reden dat glycopyrronium gecontra-indiceerd is voor zwangere vrouwen. Er zijn onvoldoende gegevens in het publieke domein om de effecten op het voortplantingsstelsel van jonge volwassenen adequaat te beoordelen en de veiligheid tijdens de zwangerschap bij mensen is niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat (E211)
Frambozensmaakstof (bevat propyleenglycol E1520)
Sucralose (E955)
Citroenzuur (E330)
Gezuiverd water

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

2 maanden na de eerste opening weggooiën.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles met een kindveilige sluiting van hogedichtheidspolyethyleen en een geëxpandeerde liner van lagedichtheidspolyethyleen. De fles bevat 60 ml of 250 ml drank.

Verpakkingsgrootte: één fles, één 8 ml doseerspuit voor orale toediening van lagedichtheidspolyethyleen (schaalverdeling 0,1 ml) en één spuitadapter.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

Steek de spuitadapter in de hals van de fles. Steek het einde van de doseerspuit voor orale toediening in de spuitadapter en controleer of de spuit goed vastzit. Houd de fles ondersteboven. Trek de zuiger voorzichtig omlaag tot het juiste niveau (zie tabel 1 en 2 voor de juiste dosis). Draai de fles weer rechtop. Verwijder de doseerspuit. Breng de doseerspuit in de mond van het kind en druk langzaam op de zuiger om het geneesmiddel voorzichtig af te geven. Als het kind het geneesmiddel krijgt via een voedingssonde, spoel de sonde dan met 10 ml water nadat u het geneesmiddel heeft gegeven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Proveca Pharma Limited
Marine House
Clanwilliam Place
Dublin 2
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

BCM Limited
Thane Road
Beeston
Nottingham
Nottinghamshire NG90 2PR
VK

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Sialanar in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en het formaat van de voorlichtingsmaterialen, met inbegrip van de communicatiemedia, distributievoorwaarden en andere aspecten van het programma.

De doelstellingen van het programma zijn:

- informatie verstrekken over de toediening van Sialanar, specifiek over het correcte gebruik van de voorgeschreven dosering, de tijd van toediening vóór de maaltijden, geen toediening van Sialanar met vetrijke maaltijden, het gebruik van de orale spuit en de noodzaak om de toedieningstabel in te vullen aan het einde van de herinneringskaart voor de verzorger van de patiënt, om de verzorger te herinneren aan de juiste dosis die het kind moet krijgen;
- informatie verstrekken over de behandeling en het minimaliseren van anticholinerge reacties, vooral over de behandeling van constipatie, urineretentie, longontsteking, het risico van oververhitting, effecten op het CZS of overdosis, en over allergische reacties. Bovendien moet in de materialen worden benadrukt hoe moeilijk het is om anticholinerge reacties op te sporen in de behandelde populatie en dat de dosis dient te worden verlaagd tot de vorige dosis als wordt vermoed dat er bijwerkingen zijn opgetreden en dat er dan contact moet worden opgenomen met de arts. In de materialen moet ook worden besproken dat oververhitting en blootstelling aan heel warm weer moeten worden vermeden, moet worden gewezen op het risico van cariës in verband met verminderde speekselvorming en op de noodzaak van regelmatige gebitsverzorging en -controles, en op de verplichting om regelmatig de hartslag te meten.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Sialanar wordt verhandeld, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die naar verwachting Sialanar zullen voorschrijven, verstrekken of gebruiken, toegang krijgen tot de volgende voorlichtingspakketten of deze krijgen:

Het voorlichtingsmateriaal voor artsen moet bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Informatie over het onderzoek naar het gebruik van het geneesmiddel om te controleren en te bepalen hoe doeltreffend de extra risicobeperkende maatregelen zijn inzake anticholinerge bijwerkingen die mogelijk dosisafhankelijk zijn en het belang van bijdragen aan een dergelijk onderzoek
- Opmerkingen over het belang van melding van specifieke bijwerkingen, namelijk: urineretentie, constipatie, longontsteking, allergische reacties, cariës, cardiovasculaire effecten, effect op het CZS en oververhitting
- De checklist voor voorschrijvers, die de volgende belangrijke boodschappen zal bevatten:
 - Informatie over de toediening van Sialanar
 - Behandeling en minimalisering van anticholinerge reacties
- Het informatiepakket voor de patiënt moet bevatten:
 - Bijsluiter
 - De herinneringskaart voor de verzorger van de patiënt, die de volgende belangrijke boodschappen zal bevatten:
 - Informatie over de toediening van Sialanar
 - Behandeling en minimalisering van anticholinerge reacties

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sialanar 320 microgram/ml drank
Glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 400 mg glycopyrroniumbromide, gelijkwaardig aan 320 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumbenzoaat (E211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank
Eén fles van 60 ml
Eén doseerspuit voor orale toediening van 8 ml
Eén spuitadapter
Eén fles van 250 ml
Eén doseerspuit voor orale toediening van 8 ml
Eén spuitadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik binnen 2 maanden na eerste opening.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Proveca Pharma Ltd
Marine House
Clanwilliam Place
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1135/001 – 250 ml fles

EU/1/16/1135/002 – 60 ml fles

13. PARTIJNUMMER FABRIKANT

BN

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sialanar

Drank

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
GLAZEN FLES**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sialanar 320 microgram/ml drank
Glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 400 mg glycopyrroniumbromide, gelijkwaardig aan 320 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumbenzoaat (E211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank
60 ml
250 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik binnen 2 maanden na eerste opening.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Proveca Pharma Ltd
Marine House
Clanwilliam Place
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1135/001 – 250 ml fles

EU/1/16/1135/002 – 60 ml fles

13. PARTIJNUMMER FABRIKANT

BN

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sialanar 320 microgram/ml drank Glycopyrronium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt het een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sialanar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sialanar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sialanar is een geneesmiddel dat de werkzame stof glycopyrronium bevat. Glycopyrronium behoort tot een groep geneesmiddelen die quaternaire anticholinerge ammoniumverbindingen worden genoemd. Dit zijn middelen die de signaaloverdracht (transmissie) tussen zenuwcellen blokkeren of beperken. Deze beperkte signaaloverdracht kan de cellen die speeksel produceren deactiveren.

Sialanar wordt gebruikt voor de behandeling van bovenmatige productie van speeksel (sialorroe) bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder.

Sialorroe (speekselvloed of bovenmatige speekselproductie) is een veelvoorkomend symptoom van veel ziekten van de zenuwen en spieren. Het wordt meestal veroorzaakt door een slechte controle over de spieren in het gezicht. Acute sialorroe kan verband houden met ontsteking, tandheelkundige infecties of infecties van de mond.

Sialanar werkt in op de speekselklieren en beperkt zo de productie van speeksel.

2. Wanneer mag u dit middel niet geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag Sialanar niet geven als het kind of de jongere:

- allergisch is voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- zwanger is of borstvoeding geeft
- glaucoom heeft (verhoogde druk in het oog)
- de blaas niet volledig kan ledigen (urineretentie)
- een ernstige nierziekte heeft
- een obstructie van de maag (pylorusstenose) of darm heeft die braken veroorzaakt
- diarree heeft (vaak dunne, waterige ontlasting)
- colitis ulcerosa heeft (ontsteking van de darm)
- buikpijn en zwelling heeft (paralytische ileus)

- myasthenia gravis heeft (spierzwakte en -vermoeidheid)
- een van de volgende geneesmiddelen gebruikt (zie rubriek ‘Neemt uw kind nog andere geneesmiddelen in?’):
 - orale dosis kaliumchloride in vaste vorm;
 - anticholinerge geneesmiddelen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als uw kind:

- een hartziekte, hartfalen, onregelmatige hartslag of hoge bloeddruk heeft
- spijsverteringsstoornissen heeft (constipatie; chronische zuurbranden en indigestie)
- een hoge temperatuur (koorts) heeft
- niet in staat is normaal te transpireren
- nierproblemen heeft of moeite met plassen
- een abnormale bloed-hersenbarrière (de laag cellen rond de hersenen) heeft

Als u twijfelt of een van bovengenoemde punten op uw kind van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voor u Sialanar geeft.

Vermijd dat het kind blootstaat aan heel hoge temperaturen (warm weer, hoge kamertemperatuur) om oververhitting en de mogelijkheid van een hitteberoerte te voorkomen. Overleg met de arts van het kind tijdens warm weer om te zien of de dosis Sialanar moet worden verlaagd.

Verminderde speekselproductie kan het risico op tandheelkundige aandoeningen verhogen. Daarom moet het kind dagelijks tandenpoetsen en regelmatig op controle gaan bij de tandarts.

Kinderen met nierproblemen moeten mogelijk een lagere dosis krijgen.

Neem de pols van het kind op als het ziek lijkt. Als de hartslag heel langzaam of heel snel is, geef dat dan door aan de arts van uw kind.

Kinderen tot 3 jaar

Dit geneesmiddel is samengesteld als een orale toedieningsvorm (via de mond) en een dosis specifiek voor gebruik bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder. Sialanar wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Neemt uw kind nog andere geneesmiddelen in?

Neemt uw kind naast Sialanar nog andere geneesmiddelen in, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder als Sialanar wordt gebruikt met de volgende geneesmiddelen kan dat van invloed zijn op de manier waarop Sialanar of het genoemde geneesmiddel werkt of het risico op bijwerkingen vergroten:

- **orale dosis kaliumchloride in vaste vorm** (zie rubriek hierboven “U mag Sialanar niet geven als het kind of de jongere:”)
- **anticholinerge geneesmiddelen** (zie rubriek hierboven “U mag Sialanar niet geven als het kind of de jongere:”)
- **antispasmodica** gebruikt om misselijkheid of braken te behandelen (bijv. domperidon en metoclopramide)
- **topiramaat** gebruikt om epilepsie te behandelen
- **antihistaminica**, gebruikt sommige allergieën te behandelen
- **neuroleptica/antipsychotica** (clozapine, haloperidol, fenothiazine), gebruikt om sommige psychische stoornissen te behandelen
- **skeletspierontspanners** (botulinetoxine)

- **antidepressiva** (tricyclische antidepressiva)
- **opiaten** gebruikt bij de bestrijding van hevige pijn.
- **corticosteroiden**, gebruikt om ontstekingsziekten te behandelen

Praat met uw arts of apotheker voor meer informatie over geneesmiddelen die u moet vermijden bij het gebruik van Sialanar.

Langdurig gebruik

De werkzaamheid en veiligheid van Sialanar op lange termijn, langer dan 24 weken, is niet onderzocht. U moet om de 3 maanden overleggen met de arts of het nog steeds goed is voor uw kind om Sialanar te gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit middel is bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren. Sialanar mag niet worden gegeven als de patiënt zwanger is (of zwanger zou kunnen zijn) of borstvoeding geeft (zie rubriek 2 'U mag Sialanar niet geven als het kind of de jongere:'). Bespreek met de arts van het kind of er anticonceptie moet worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sialanar kan het gezichtsvermogen en de coördinatie beïnvloeden. Dat kan de uitvoering van taken waarvoor bepaalde vaardigheden nodig zijn, zoals autorijden, fietsen of machines bedienen, beïnvloeden. Nadat de patiënt Sialanar heeft gekregen, mag hij/zij niet autorijden, fietsen of een machine bedienen tot het effect op het gezichtsvermogen en de coördinatie volledig is verdwenen. Vraag het aan uw arts als u meer advies nodig heeft.

Sialanar bevat natrium en benzoaatzout (E211)

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximumdosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'. Dit geneesmiddel bevat 2,3 mg benzoaatzout (E211) in elke ml.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren van 3 tot 18 jaar:

Uw arts schrijft de juiste dosis voor. De startdosis wordt berekend op basis van het gewicht van het kind. De arts van het kind besluit of de dosis wordt verhoogd, met behulp van de tabel hieronder. Dit hangt af van het effect van Sialanar en eventuele bijwerkingen die de patiënt heeft (daarom worden er verscheidene dosisniveaus in de onderstaande tabel vermeld). In rubriek 4 staan de mogelijke bijwerkingen die verband houden met het gebruik van Sialanar. Bespreek deze met de arts van het kind bij alle afspraken, waaronder afspraken voor dosisverhoging en -verlaging, en altijd wanneer u zich zorgen maakt.

Het kind moet regelmatig worden gecontroleerd (ten minste om de 3 maanden) om na te gaan of Sialanar nog steeds de juiste behandeling voor hem/haar is.

Gewicht	Dosisniveau 1	Dosisniveau 2	Dosisniveau 3	Dosisniveau 4	Dosisniveau 5
kg	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4,0
23-27	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6,0
38-42	1,6	3,2	4,8	6,0	6,0
43-47	1,8	3,6	5,4	6,0	6,0

≥48	2,0	4,0	6,0	6,0	6,0
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Geef het kind drie keer per dag de dosis die uw arts heeft voorgeschreven.

U dient de dosis te geven 1 uur vóór maaltijden of 2 uur na maaltijden.

Het is belangrijk dat de dosis wordt gegeven op vaste tijden ten opzichte van de inname van voedsel. Geef het middel niet met vetrijk voedsel.

Wijze van toediening

Sialanar moet via de mond worden ingenomen.

Instructies voor gebruik

Hoe wordt de doseerspuit voor orale toediening gebruikt?

Verwijder de kindveilige sluiting van de fles.

Steek de spuitadapter met de opening in de hals van de fles (het is mogelijk dat de apotheker dit al heeft gedaan).

Steek het einde van de doseerspuit voor orale toediening in de spuitadapter en controleer of de spuit goed vastzit.



Houd de doseerspuit op zijn plaats en draai de fles ondersteboven. Trek de zuiger voorzichtig omlaag tot het juiste niveau (zie tabellen voor de juiste dosis). Controleer of u het juiste niveau heeft opgetrokken. Het maximale volume van de hoogste dosis is 6 ml.



Draai de fles weer rechtop.

Verwijder de doseerspuit door de fles vast te houden en de doseerspuit voorzichtig te draaien.



Breng de doseerspuit in de mond van het kind en druk langzaam op de zuiger om het geneesmiddel voorzichtig af te geven.

Laat de spuitadapter na gebruik in de hals van de fles.

Sluit de fles weer af.

Was de doseerspuit met warm water af en laat drogen na elk gebruik (d.w.z. drie keer per dag).

Als uw kind het geneesmiddel krijgt via een voedingssonde, spoel de sonde dan met 10 ml water nadat u het geneesmiddel heeft gegeven.

Als u uw kind te veel Sialanar heeft gegeven

Het is belangrijk om na te gaan dat u elke keer de juiste dosis geeft, om de schadelijke effecten van Sialanar die worden gezien met toedieningsfouten of overdosering te voorkomen.

Controleer of u het juiste niveau op de spuit heeft opgetrokken voordat u Sialanar geeft.

Vraag onmiddellijk medisch advies als het kind te veel Sialanar heeft gekregen, zelfs als het kind er goed uitziet.

Bent u vergeten dit middel te geven?

Geef de volgende dosis op de juiste tijd. Geef geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het geven van dit middel aan uw kind

Er worden geen ontwenningseffecten verwacht als Sialanar wordt gestaakt. De arts van het kind kan besluiten de behandeling met Sialanar te staken als de bijwerkingen niet kunnen worden bestreden door de dosis te verlagen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als een van de volgende ernstige bijwerkingen optreedt, gebruik het geneesmiddel dan niet langer en zoek dringend medisch advies.

- Constipatie (moeite met ontlasten) – zeer vaak
- Moeite met plassen (urineretentie) – zeer vaak
- Longontsteking (ernstige infectie in de borstkas) - vaak
- Allergische reactie (huiduitslag, jeuk, rode verheven jeukende huiduitslag (galbulten), ademhalingsproblemen of slikproblemen, duizeligheid) – frequentie niet bekend

De volgende bijwerkingen kunnen een teken zijn van een ernstige allergische reactie. Als ze optreden, breng het kind dan naar de dichtstbijzijnde afdeling voor spoedeisende hulp en neem het geneesmiddel mee.

- Zwelling, hoofdzakelijk van de tong, de lippen, het gezicht of de keel (mogelijke tekenen van angio-oedeem) – frequentie niet bekend

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

- Droge mond
- Moeite met de stoelgang (constipatie)
- Diarree
- Overgeven (braken)

- Overmatig blozen
- Neusverstopping
- De blaas niet volledig kunnen ledigen (urineretentie)
- Verminderde secretie in de borst
- Prikkelbaarheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen):

- Bovensteluchtweginfectie (infectie in de borstkas)
- Longontsteking (ernstige infectie in de borstkas)
- Urineweginfectie
- Suf voelen (slaperigheid)
- Agitatie
- Koorts (pyrexie)
- Neusbloeding (epistaxis)
- Huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen):

- Slechte adem (halitose)
- Schimmelinfectie (spruw) van de keel (slokdarmcandidiasis)
- Abnormale contracties van het spijsverteringskanaal als voedsel wordt ingeslikt (gastro-intestinale motiliteitsstoornis)
- Een stoornis van de spieren en zenuwen in de ingewanden die een obstructie of verstopping (pseudo-obstructie) veroorzaken
- Verwijding van de pupil van het oog (mydriase)
- Onwillekeurige oogbeweging (nystagmus)
- Hoofdpijn
- Uitdroging
- Dorst bij zeer warm weer

Andere bijwerkingen die optreden met anticholinergica maar waarvan de frequentie met glycopyrronium niet bekend is

- allergische reactie (huiduitslag, jeuk, rode verheven jeukende huiduitslag (galbulten), ademhalingsproblemen of slikproblemen, duizeligheid)
- ernstige allergische reactie (angio-oedeem); tekenen zijn onder andere zwelling, hoofdzakelijk van de tong, de lippen, het gezicht of de keel
- rusteloosheid; overactiviteit; korte aandachtsspanne; frustratie; stemmingswisselingen; uitbarstingen of explosief gedrag; bovenmatige gevoeligheid; ernst of verdrietigheid; frequente huilbuien; angst
- slaapproblemen
- verhoogde druk in het oog (die kan leiden tot glaucoom); fotofobie (overgevoeligheid voor licht); droge ogen
- trage hartslag gevolgd door snelle hartslag, hartkloppingen en onregelmatige hartslag
- ontsteking en zwelling van bijholten (sinusitis)
- misselijkheid (nausea)
- droge huid
- minder kunnen transpireren, wat koorts en een hitteberoerte kan veroorzaken.
- sterke aandrang om te plassen

Bijwerkingen zijn soms moeilijk te herkennen bij patiënten met neurologische problemen die u niet gemakkelijk kunnen vertellen hoe ze zich voelen.

Als u denkt dat er een hinderlijke bijwerking is opgetreden nadat een dosis is verhoogd, moet u de dosis verlagen tot de vorige dosis die is gebruikt en contact opnemen met uw arts.

Vertel uw arts als u veranderingen in het gedrag van uw kind of andere veranderingen opmerkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Dit geneesmiddel moet worden gebruikt binnen 2 maanden na eerste opening van de fles.

Sialanar mag niet worden gebruikt als de verpakking is geopend of beschadigd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is glycopyrronium.

Elke ml oplossing bevat 400 mg glycopyrroniumbromide, gelijkwaardig aan 320 microgram glycopyrronium.

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumbenzoaat (E211), zie rubriek 2 (Sialanar bevat natrium en benzoaatzout), frambozensmaakstof (bevat propyleenglycol E1520), sucralose (E955), citroenzuur (E330) en gezuiverd water.

Hoe ziet Sialanar eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sialanar drank is een heldere, kleurloze vloeistof. Het wordt geleverd in een amberkleurige glazen fles van 60 ml of 250 ml in een kartonnen doos. Elke doos bevat één fles, één doseerspuit voor orale toediening van 8 ml en één spuitadapter. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Proveca Pharma Ltd
Marine House
Clanwilliam Place
Dublin 2
Ierland

Fabrikant

BCM Ltd
Nottingham
NG90 2PR
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>.