

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sialanar® 320 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 400 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 320 Mikrogramm Glycopyrronium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein ml enthält 2,3 mg Natriumbenzoat (E211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sialanar sollte von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen haben.

Dosierung

Da keine Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen, wird empfohlen, Sialanar mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche – Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren

Das Dosierungsschema für Glycopyrronium richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 Mikrogramm/kg pro Dosis (entsprechend 16 Mikrogramm/kg Glycopyrroniumbromid pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden, gefolgt von einer Steigerung der Dosis alle 7 Tage, wie in Tabelle 1 dargestellt. Die Dosititration sollte fortgesetzt werden, bis sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen die Waage halten. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 64 Mikrogramm/kg Körpergewicht Glycopyrronium oder 6 ml (1,9 mg Glycopyrronium, entsprechend 2,4 mg Glycopyrroniumbromid) dreimal täglich erfolgen, wobei die kleinere Dosis maßgeblich ist. Die Dosititration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen beurteilen zu können, bis eine akzeptable Erhaltungsdosis gefunden wurde.

Nebenwirkungen können auf das geringstmögliche Maß beschränkt werden, indem die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird, die zur Kontrolle der Symptome erforderlich ist. Es ist wichtig, dass die Pflegeperson vor der Anwendung des Arzneimittels das Dosisvolumen in der Spritze überprüft. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis beträgt 6 ml. Wenn bei der Steige-

Tabelle 1. Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion

Gewicht	Dosisstufe 1	Dosisstufe 2	Dosisstufe 3	Dosisstufe 4	Dosisstufe 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 bezieht sich auf µg/kg Glycopyrronium

* Höchste Einzeldosis in diesem Gewichtsbereich

Tabelle 2. Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung

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

¹ bezieht sich auf µg/kg Glycopyrronium

* Höchste Einzeldosis in diesem Gewichtsbereich

rung der Dosis eine bekannte anticholinergische Nebenwirkung auftritt, sollte die Dosis wieder auf die vorherige niedrigere Dosis gesenkt und die Nebenwirkung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei Auftreten von Verstopfung, Harnverhalt oder Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8) ist die Behandlung abzubrechen und der verordnende Arzt zu kontaktieren. Jüngere Kinder können Nebenwirkungen gegenüber empfindlicher sein. Dies sollte bei einer Dosisanpassung berücksichtigt werden.

Nach der Dosititrationsphase sollte die Sialorrhö des Kindes zusammen mit der Pflegeperson in Zeitabständen von höchstens 3 Monaten kontrolliert werden, um im Lauf der Zeit auftretende Änderungen hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit zu beurteilen und die Dosis entsprechend anzupassen.

In Tabelle 1 sind die Dosen (in ml Lösung), die bei einer Dosiserhöhung jeweils anzuwenden sind, nach Gewichtsbereichen angegeben.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (Kinder unter 3 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glycopyrroniumbromid bei Kindern im Alter von der Geburt bis < 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Erwachsene

Sialanar ist nur zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen angezeigt. Zur Anwendung von Glycopyrronium bei Erwachsenen mit krankhaft gesteigertem Speichelfluss liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien vor.

Ältere Menschen

Sialanar ist nur zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen angezeigt. Ältere Menschen haben eine längere Eliminationshalbwertszeit und eine verringerte Wirkstoff-Clearance. Darüber hinaus liegen nur wenige Daten vor, die für diese Patientengruppe die Wirksamkeit bei kurzfristiger Anwendung belegen. Daher sollte Sialanar bei Patienten über 65 Jahren nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Glycopyrronium wird aus dem Körperkreislauf vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, sodass nicht davon auszugehen ist, dass eine Leberfunktionsstörung zu einer klinisch relevanten Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium führt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 90 – ≥ 30 ml/min/ 1,73 m²) sollte die Dosis um 30 % reduziert werden (siehe Tabelle 2). Dieses Arzneimittel ist bei Patienten

mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen.

Die Einnahme zusammen mit Nahrung führt zu einer deutlich reduzierten systemischen Exposition gegenüber dem Arzneimittel (siehe Abschnitt 5.2). Die Gabe sollte spätestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder in gleichbleibenden Zeitabständen zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Fettreiche Nahrungsmittel sollten vermieden werden. Ist aufgrund der speziellen Bedürfnisse des Kindes eine gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erforderlich, sollte die Einnahme des Arzneimittels immer während der Mahlzeiten erfolgen.

Führen Sie den Spritzenadapter in den Hals der Flasche ein. Führen Sie das Ende der Applikationsspritze in den Spritzenadapter ein und überprüfen Sie, dass sie sicher sitzt. Drehen Sie die Flasche um. Ziehen Sie vorsichtig den Kolben bis zur korrekten Füllmenge (die korrekte Dosis entnehmen Sie den Tabellen 1 und 2). Drehen Sie die Flasche wieder in die aufrechte Stellung. Entfernen Sie die Applikationsspritze. Platzen Sie die Applikationsspritze in den Mund des Kindes und drücken Sie langsam den Kolben, um das Arzneimittel vorsichtig abzugeben. Wenn das Kind das Arzneimittel durch eine Ernährungssonde erhält, spülen Sie die Sonde mit 10 ml Wasser, nachdem Sie das Arzneimittel gegeben haben.

Die Applikationsspritze sollte nach jedem Gebrauch vorsichtig mit warmem Wasser gespült werden und trocknen (d. h. dreimal pro Tag). Verwenden Sie keine Spülmaschine.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit.

Glaukom.

Harnverhalt.

Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), einschließlich dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz.

Darmverschluss, Colitis ulcerosa, paralytischer Darmverschluss, Pylorusstenose oder Myasthenia gravis in der Vorgeschichte.

Gleichzeitige Behandlung mit festem, oral angewendetem Kaliumchlorid und Anticholinergika (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anticholinerge Wirkungen

Anticholinerge Wirkungen wie Harnverhalt, Verstopfung und Überwärmung durch Inhibition des Schwitzens können dosisabhängig und bei einem Kind mit Behinderung schwer festzustellen sein. Überwachung

durch Ärzte und Pflegepersonen ist erforderlich, wobei die folgenden Anweisungen zu befolgen sind:

In folgenden Situationen sollte die Pflegeperson die Behandlung abbrechen und den verordnenden Arzt zurate ziehen:

- Verstopfung
- Harnverhalt
- Pneumonie
- allergische Reaktionen
- Fieber
- sehr heißes Wetter
- Verhaltensänderungen

Nach Beurteilung der Nebenwirkung entscheidet der verordnende Arzt, ob die Behandlung dauerhaft abbrechen ist oder mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

Fehlende Daten zur Langzeitsicherheit

Für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen liegen keine publizierten Daten zur Sicherheit vor. Angesichts der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und der Unsicherheit bezüglich des möglichen Risikos der Karzinogenität sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Wenn eine dauerhafte Behandlung erforderlich ist (z. B. in einer palliativen Situation) oder die Behandlung mit Unterbrechungen wiederholt wird (z. B. in einer nicht-palliativen Situation zur Behandlung einer chronischen Erkrankung), sollten Nutzen und Risiken sorgfältig von Fall zu Fall gegeneinander abgewogen werden. Darüber hinaus ist die Behandlung engmaschig zu überwachen.

Leichte bis mittelschwere Sialorrhö

Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit eines Nutzens und des bekannten Nebenwirkungsprofils sollte Sialanar bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Sialorrhö nicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Glycopyrronium sollte aufgrund einer möglichen Zunahme von Herzfrequenz, Blutdruck und Rhythmusstörungen infolge seiner Anwendung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Erkrankungen, die mit Tachykardie einhergehen (darunter Thyreotoxikose, Herzinsuffizienz, Herzoperationen), mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Pflegeperson sollte angewiesen werden, den Puls zu messen, wenn das Kind sich nicht wohl fühlt, und den behandelnden Arzt über eine sehr schnelle oder sehr langsame Herzfrequenz zu informieren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Anticholinergika wie Glycopyrronium sollten bei Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit, vorbestehender Obstipation und Diarrhö mit Vorsicht angewendet werden.

Zahnerkrankungen

Da sich bei vermindertem Speichelfluss das Risiko für Erkrankungen der Mundhöhle und des Zahnfleisches erhöhen kann, müssen die Patienten täglich eine adäquate Mundhygiene erhalten und sich regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchungen unterziehen.

Atemwegserkrankungen

Glycopyrronium kann eine Verdickung von Sekreten verursachen, was das Risiko für Atemwegsinfektionen und Pneumonie erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Pneumonie vorliegt, sollte die Behandlung mit Glycopyrronium abgesetzt werden.

Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS)

In klinischen Studien wurde über eine Zunahme von ZNS-Wirkungen berichtet, darunter: Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Stimmungsschwankungen, Gefühlsausbrüche oder explosives Verhalten, übermäßige Empfindlichkeit, Ernsthaftigkeit oder Traurigkeit, häufiges Weinen und Ängstlichkeit (siehe Abschnitt 4.8). Verhaltensänderungen sollten beobachtet werden.

Als quartäre Ammoniumverbindung kann Glycopyrronium nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passieren, wobei allerdings über das Ausmaß des Übergangs nichts bekannt ist. Bei Kindern mit einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, z. B. einem intraventrikulären Shunt, einem Gehirntumor oder Enzephalitis, ist Vorsicht geboten.

Kinder unter 3 Jahren

Sialanar wird für Kinder unter 3 Jahren nicht empfohlen, da über die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycopyrronium in dieser Altersgruppe nur sehr begrenzte Daten vorliegen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro maximaler Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 2,3 mg Natriumbenzoat (E211) pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Daten vor.

Die folgenden Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sind für Glycopyrronium relevant.

Gegenanzeigen für eine gleichzeitige Anwendung (siehe Abschnitt 4.3)

Festes, oral angewendetes Kaliumchlorid

Glycopyrronium kann das mit festen oralen Formulierungen von Kaliumchlorid verbundene Risiko einer Schädigung des oberen Gastrointestinaltrakts erhöhen. Grund dafür ist eine erhöhte gastrointestinale Transitzeit, die die Bildung hoher lokaler Konzentrationen von Kaliumionen begünstigt. Es ist ein Zusammenhang mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts sowie



Dünndarmgeschwüren, Stenose, Perforation und Verschluss beobachtet worden.

Anticholinergika

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika kann das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen. Anticholinergika können die gastrointestinale Resorption von anderen, oral angewendeten Anticholinergika sowie das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen.

Eine gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Spasmolytika

Glycopyrronium kann den pharmakologischen Wirkungen von gastrointestinal prokinetischen Wirkstoffen wie Domperidon und Metoclopramid entgegenwirken.

Topiramate

Glycopyrronium kann die Oligohidrose und Hyperthermie, die mit der Anwendung von Topiramate verbunden sind, verstärken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

Sedierende Antihistaminika

Sedierende Antihistaminika können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder Antihistaminika kann erforderlich sein.

Neuroleptika/Antipsychotika

Die Wirkungen von Wirkstoffen wie Phenothiazinen, Clozapin und Haloperidol können verstärkt werden. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der Neuroleptika/Antipsychotika kann erforderlich sein.

Skelettmuskelrelaxanzien

Die Anwendung von Anticholinergika nach Anwendung von Botulinumtoxin kann systemische anticholinerge Wirkungen potenzieren.

Trizyklische Antidepressiva und MAOI

Trizyklische Antidepressiva und MAOI können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der trizyklischen Antidepressiva und MAOI kann erforderlich sein.

Opiode

Wirkstoffe wie Pethidin und Codein können zu additiven Nebenwirkungen im Zentralnervensystem und im Gastrointestinaltrakt führen und das Risiko für schwere Obstipation oder paralytischen Darmverschluss und eine ZNS-Depression erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten Patienten auf eine möglicherweise übermäßige oder verlängerte ZNS-Depression oder Obstipation hin beobachtet werden.

Kortikosteroide

Bei Anwendung von topischen, inhalativen, oralen oder intravenösen Steroiden kann sich ein Steroid-induziertes Glaukom entwickeln. Die gleichzeitige Anwendung mit Glycopyrronium kann über einen Eng- oder Weitwinkelmechanismus zu erhöhtem Augeninnendruck führen.

Sonstige

Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften (z. B. Antihistaminika und Antidepressiva) können kumulative parasympatholytische

Wirkungen, wie z. B. Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation und Verwirrtheit auslösen sowie zu einem erhöhten Risiko eines anticholinergen Intoxikationssyndroms führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Vor der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter sollte gegebenenfalls die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode erwogen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sialanar bei Schwangeren vor. Reproduktive Endpunkte sind für Glycopyrronium nur in begrenztem Umfang untersucht worden (siehe Abschnitt 5.3). Glycopyrronium ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Die Sicherheit in der Stillzeit ist nicht erwiesen. Die Anwendung in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zu den Wirkungen von Sialanar auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor. Bei Ratten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden, zeigte sich eine Abnahme der Konzeptionsrate sowie der Überlebensrate beim Entwöhnen. Es liegen nicht genügend öffentlich zugängliche Daten vor, um die Wirkungen auf das Reproduktionssystem junger Erwachsener angemessen beurteilen zu können (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sialanar hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen. Die anticholinerge Wirkung von Glycopyrronium kann verschwommenes Sehen, Schwindel und andere Wirkungen hervorrufen, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen Tätigkeiten auszuführen, die Geschicklichkeit erfordern, wie das Führen eines Fahrzeugs, Fahrradfahren oder das Bedienen von Maschinen. Die Nebenwirkungen nehmen mit steigender Dosis zu.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Behandlung mit Glycopyrronium treten aufgrund seiner bekannten pharmakodynamischen anticholinergen Wirkungen häufig Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit (11 %), Obstipation (20 %), Diarrhö (18 %), Erbrechen (18 %), Harnverhalt (15 %), Hitzegefühl (11 %) und verstopfte Nase (11 %). Nebenwirkungen treten bei höheren Dosen und längerer Anwendung häufiger auf.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der Literatur dokumentierte unerwünschte Ereignisse in Studien (darunter zwei placebokontrollierte Studien, eine nicht kontrollierte Studie zur Sicherheit mit sechsmonatiger Anwendung von Glycopyrronium und drei unterstützende Studien mit Daten zu Nebenwirkungen in der Zielpopulation) mit Glycopyrronium zur Behandlung von Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt (Tabelle 3). Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich

Tabelle 3. Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektionen der oberen Atemwege	Häufig
Pneumonie	Häufig
Infektionen der Harnwege	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	
Reizbarkeit	Sehr häufig
Agitiertheit	Häufig
Schläfrigkeit	Häufig
Unruhe	Nicht bekannt
Überaktivität	Nicht bekannt
Kurze Aufmerksamkeitsspanne	Nicht bekannt
Frustration	Nicht bekannt
Stimmungsschwankungen	Nicht bekannt
Wutausbrüche	Nicht bekannt
Gelegentliches explosives Verhalten	Nicht bekannt
Empfindlichkeit, Schüchternheit, sozialer Rückzug, spezifisch für Kinder und Jugendliche	Nicht bekannt
Traurigkeit	Nicht bekannt
Weinen	Nicht bekannt
Ängstlichkeit	Nicht bekannt

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 3

Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Insomnie	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	
Mydriasis	Gelegentlich
Nystagmus	Gelegentlich
Engwinkelglaukom	Nicht bekannt
Photophobie	Nicht bekannt
Augentrockenheit	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	
Hautrötung mit Hitzegefühl	Sehr häufig
Transiente Bradykardie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Verstopfte Nase	Sehr häufig
Nasenbluten	Häufig
Verringerte Bronchialsekrete	Sehr häufig
Sinusitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Mundtrockenheit	Sehr häufig
Obstipation	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig
Erbrechen	Sehr häufig
Halitosis	Gelegentlich
Ösophageale Candidose	Gelegentlich
Gastrointestinale Motilitätsstörung	Gelegentlich
Pseudoobstruktion	Gelegentlich
Übelkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	Häufig
Hauttrockenheit	Nicht bekannt
Inhibition des Schwitzens	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Harnverhalt	Sehr häufig
Harndrang	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	Häufig
Dehydratation	Gelegentlich
Durst bei heißem Wetter	Gelegentlich
Angioödem	Nicht bekannt
Allergische Reaktionen	Nicht bekannt

(≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Harnverhalt

Harnverhalt ist eine bekannte Nebenwirkung von anticholinergen Arzneimitteln (15%). Die Glycopyrronium-Behandlung sollte beendet werden, bis der Harnverhalt abgeklungen ist.

Pneumonie

Pneumonie ist eine bekannte Nebenwirkung von anticholinergen Arzneimitteln (7,9%). Die Glycopyrronium-Behandlung sollte be-

endet werden, bis die Pneumonie abgeklungen ist.

Obstipation

Obstipation ist eine bekannte Nebenwirkung von anticholinergen Arzneimitteln (30%). Die Glycopyrronium-Behandlung sollte beendet werden, bis die Obstipation abgeklungen ist.

Zentralnervensystem

Glycopyrronium kann die Blut-Hirn-Schranke zwar nur in begrenztem Ausmaß passieren, jedoch wurden bei klinischen Studien dennoch Wirkungen auf das Zentralnervensystem berichtet (23%). Solche Wirkungen sollten bei Überprüfungen der Behandlung mit der Pflegeperson besprochen werden.

Es ist eine Dosisreduzierung zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Es ist bekannt, dass Glycopyrronium in Dosen, wie sie während einer Anästhesie verwendet werden, Auswirkungen auf die Herzfrequenz und den Blutdruck hat, obwohl sich in klinischen Studien mit Kindern mit chronisch erhöhtem Speichelfluss diese Wirkung nicht gezeigt hat. Bei der Beurteilung der Verträglichkeit sollte auch eine Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Glycopyrronium kann zu einem anticholinergen Syndrom führen, das durch die Inhibition der cholinergen Neurotransmission an Muskarinrezeptoren hervorgerufen wird. Klinische Manifestationen werden durch Wirkungen auf das ZNS, das periphere Nervensystem oder auf beide hervorgerufen. Häufige Manifestationen sind Hautrötung mit Hitzegefühl, Trockenheit der Haut und der Schleimhäute, Mydriasis mit Verlust der Akkommodation, Veränderungen des mentalen Status und Fieber. Weitere Manifestationen sind Sinustachykardie, Abnahme der Darmgeräusche, funktioneller Ileus, Harnverhalt, Hypertonie, Zittern und myoklonisches Zucken.

Behandlung

Patienten, bei denen toxische anticholinerge Wirkungen auftreten, sollten in die nächstgelegene Notfall-Einrichtung mit umfassender Ausrüstung zur Durchführung lebenserhaltender Maßnahmen transportiert werden. Eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle vor der Aufnahme ins Krankenhaus wird nicht empfohlen, da es zu Somnolenz und Krampfanfällen und infolge dessen zu pulmonaler Aspiration kommen kann. Im Krankenhaus kann Aktivkohle verabreicht werden, wenn es möglich ist, die Atemwege des Patienten ausreichend zu schützen. Bei Vorliegen von Tachydysrhythmie mit nachfolgender hämodynamischer Beeinträchtigung, hartnäckigen Krampfanfällen, schwerer Agitiertheit oder einer Psychose wird Physostigminsalicylat empfohlen.

Patienten und/oder Eltern bzw. Pflegepersonen sollten angewiesen werden, darauf zu achten, dass jedes Mal die korrekte Dosis angewendet wird, um die schädlichen Auswirkungen anticholinergischer Reaktionen auf Glycopyrronium infolge eines Dosierungsfehlers oder einer Überdosierung zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen, synthetische Anticholinergika, quartäre Ammoniumverbindungen, ATC-Code: A03AB02.

Wirkmechanismus

Glycopyrronium ist ein Anticholinergikum aus der Gruppe quartärer Ammoniumverbindungen mit peripheren Wirkungen, die denen von Atropin ähneln.

Anticholinergika sind kompetitive Inhibitoren der Wirkung von Acetylcholin an den Muskarinrezeptoren an autonomen Effektorstellen, die von parasympathischen (cholinergen postganglionären) Nervenfasern innerviert werden. Sie hemmen auch die Wirkung von Acetylcholin an glatten Muskeln bei fehlender cholinergischer Innervation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Salivation wird primär durch die parasympathische Innervation der Speicheldrüsen gesteuert. Glycopyrronium inhibiert kompetitiv die cholinergen Muskarinrezeptoren in den Speicheldrüsen und anderen peripheren Geweben und verringert so indirekt die Salivationsrate. Glycopyrronium hat nur eine geringe Wirkung auf cholinerge Stimuli an nicotinergen Acetylcholinrezeptoren, auf Strukturen, die von postganglionären cholinergen Neuronen innerviert werden, und auf glatte Muskeln, die auf Acetylcholin ansprechen, aber keine cholinerge Innervation aufweisen.

Periphere anticholinerge Wirkungen, die mit steigender Dosis auftreten, sind: Abnahme der Sekretproduktion durch die Speicheldrüsen, die Bronchien und die Schweißdrüsen; Erweiterung der Pupillen (Mydriasis) und Akkomodationslähmung (Zykloplegie); Erhöhung der Herzfrequenz; Miktionshemmung; Herabsetzung des Tonus im Gastrointestinaltrakt und Inhibition der Magensäuresekretion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Placebokontrollierte Wirksamkeitsdaten liegen für Patienten vor, die 8 Wochen lang behandelt wurden. Für eine Behandlungsdauer von mehr als 8 Wochen liegen keine Placebo- oder Verum-kontrollierten Daten vor.

Zeller *et al.* 2012a prüften die Wirksamkeit von Glycopyrroniumbromid Lösung zum Einnehmen (1 mg/5 ml) zur Kontrolle von übermäßigem Speichelfluss im Zusammenhang mit Zerebralparese und anderen neurologischen Störungen. 38 Patienten im Alter von 3–23 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 12,2 kg und schwerer Sialorrhö (Kleidung feucht an 5–7 Tagen/Woche) wurden zu einer achtwöchigen Behandlung mit 20–100 µg/kg (nicht mehr als 3 mg insgesamt) Glycopyrronium (n = 20) dreimal täglich oder zu einer Behandlung mit einem entsprechenden Placebo (n = 18) randomisiert. In den ersten vier Wochen wurde eine individuelle Dosisstratifikation in festen Schritten abhängig vom Ansprechen durchgeführt, auf die eine vierwöchige Erhaltungsphase folgte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Ansprechrate, definiert als der Prozentsatz der Patienten,

Ansprechrate nach 8 Wochen	Verbesserung um mindestens drei Punkte auf der mTDS	Mittlere Verbesserung auf der mTDS
Glycopyrronium	14 von 19 Patienten (73,7 %)	3,94 Punkte (SD: 1,95; 95 %-KI: 2,97–4,91)
Placebo	3 von 17 Patienten (17,6 %)	0,71 Punkte (SD: 2,14; 95 %-KI: -0,43–1,84)
p-Wert	p = 0,0011	p < 0,0001

bei dem eine Verbesserung um mindestens drei Punkte auf der modifizierten Teacher's Drooling Scale (mTDS) erreicht wurde. Die primäre Analysepopulation wurde revidiert und auf Patienten mit einem Alter von 3–16 Jahren eingeschränkt, woraufhin die Gruppe mit Glycopyrronium Lösung zum Einnehmen 19 und die Placebo-Gruppe 17 Patienten umfasste. Die Ansprechrate war definiert als Patienten mit einer Verbesserung um mindestens drei Punkte auf der modifizierten Teacher's Drooling Scale (mTDS).

Siehe Tabelle

Darüber hinaus erachteten 84 % der Ärzte und 100 % der Eltern/Pflegepersonen Glycopyrronium als wirksam im Vergleich zu 41 % bzw. 56 % im Fall von Placebo (p ≤ 0,014). Die am häufigsten angegebenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (Glycopyrronium vs. Placebo) waren Mundtrockenheit, Obstipation, Erbrechen und nasale Kongestion.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glycopyrronium wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen in einer offenen Studie ohne Kontrollgruppe an Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren untersucht. Beim Termin in Woche 24 bzw. bei Studienende war bei 52,3 % (95 %-Konfidenzintervall 43,7–60,9) der Patienten (n = 130) eine Verringerung um mindestens 3 Punkte auf der mTDS gegenüber dem Ausgangswert eingetreten. Diese Patienten wurden als Responder bezüglich der Behandlung mit Glycopyrronium Lösung zum Einnehmen klassifiziert. Das Sicherheitsprofil entsprach demjenigen, das bei Anticholinergika beobachtet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Glycopyrronium bei Vergleich einer oralen Einzeldosis von 50 µg/kg und einer intravenösen Einzeldosis von 5 µg/kg bei Kindern im Alter von 7–14 Jahren, die sich einer intraokularen Operation unterzogen (n = 6), war mit etwa 3 % (Spanne 1,3–13,3 %) niedrig, was auf die geringe Fettlöslichkeit des Arzneimittels zurückzuführen ist. Daten aus wenigen PK-Tests an Kindern weisen auf eine dosisproportionale Pharmakokinetik hin.

Die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Glycopyrronium bei Kindern lag zwischen der Bioverfügbarkeit bei Erwachsenen unter nicht-nüchternen und nüchternen Bedingungen.

Verteilung

Bei Erwachsenen erfolgte nach einer intravenösen Einzeldosis von 6 µg/kg eine rasche Verteilung; die Verteilungshalbwertszeit betrug 2,2 ± 1,3 Minuten. Nach An-

wendung von ³H-markiertem Glycopyrronium waren nach 5 Minuten mehr als 90 % der Radioaktivität und nach 30 Minuten nahezu 100 % nicht mehr im Plasma nachweisbar, was die rasche Verteilung widerspiegelt. Die Analyse populationspharmakokinetischer Daten von gesunden Erwachsenen und Kindern mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Sialorrhö im Zusammenhang mit einer Zerebralparese, die Glycopyrronium erhielten (Art der Anwendung und Dosen nicht angegeben), zeigte keine lineare Pharmakokinetik für das Arzneimittel.

Das Verteilungsvolumen, 0,64 ± 0,29 l/kg bei Erwachsenen, entspricht in etwa dem gesamten Körperwasservolumen. Das Verteilungsvolumen ist bei Kindern und Jugendlichen etwas höher und liegt im Bereich zwischen 1,31 und 1,83 l/kg.

Es wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Glycopyrronium bei Kindern im Alter von 0,19–14 Jahren, die eine intravenöse Einzeldosis von 5 µg/kg erhielten, im Wesentlichen unabhängig vom Alter war. Bei den meisten Kindern und Jugendlichen ergab die Auftragung des Plasma-Glycopyrroniums gegen die Zeit eine triexponentielle Kurve. Bei Erwachsenen ist die Kurve meist biexponentiell. Bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren wurden leichte Veränderungen bezüglich des Verteilungsvolumens (V_{ss}) und der Clearance (Cl) beobachtet, die zu einer statistisch signifikant kürzeren Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2,z}) als bei jüngeren (< 1 Jahr; p = 0,037) oder älteren (> 3 Jahre; p = 0,042) Patienten führte.

In einer Studie an gesunden Erwachsenen ergab eine Einzeldosis von 2.000 µg Glycopyrroniumbromid eine AUC von 2,39 µg·h/l (nüchtern). Eine AUC_{0–6h} von 8,64 µg·h/l wurde nach intravenöser Anwendung von 6 µg/kg Glycopyrronium beobachtet.

Auf der Grundlage theoretischer chemisch-physikalischer Überlegungen ist zu erwarten, dass die quartäre Ammoniumverbindung Glycopyrronium eine geringe zentrale Bioverfügbarkeit aufweist. Bei anästhetisierten operierten Patienten oder Patientinnen, die sich einem Kaiserschnitt unterzogen, war nach intravenöser Anwendung von 6–8 µg/kg kein Glycopyrronium im Liquor cerebrospinalis nachweisbar. Bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich bei intravenöser Anwendung von 5 µg/kg Glycopyrronium eine geringe zentrale Bioverfügbarkeit, außer in Fällen, in denen die Blut-Hirnschranke beeinträchtigt ist (z. B. bei einer Shunt-Infektion).

Elimination

Glycopyrronium wird primär über die Niere ausgeschieden, zum größten Teil als unveränderte Substanz. Etwa 65 % einer in-

travenösen Dosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden über die Nieren ausgeschieden. Ein kleiner Teil (~ 5%) wird über die Galle eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium scheint von der Art der Anwendung abhängig zu sein und beträgt $0,83 \pm 0,27$ Stunden nach intravenöser Anwendung, 75 Minuten nach intramuskulärer Anwendung und etwa 2,5–4 Stunden nach oraler Anwendung (Lösung), obwohl die Werte stark schwankten. Dass die letzteren beiden Halbwertszeiten, insbesondere die für die orale Anwendung, länger sind als die bei intravenöser Anwendung, spiegelt vermutlich die komplexe Resorption und Verteilung von Glycopyrronium über die einzelnen Arten der Anwendung wider. Möglicherweise führt eine verlängerte Resorption nach oraler Anwendung dazu, dass die Elimination schneller als die Resorption ist (bekannt als Flip-Flop-Kinetik und charakterisiert durch $K_a < K_e$).

Die Gesamtclearance nach einer intravenösen Dosis ist vergleichsweise hoch und liegt zwischen $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg und $1,14 \pm 0,31$ l/h/kg. Da dies die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt und es scheint, dass mehr als 50% der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden werden, ist es wahrscheinlich, dass die renale Elimination von Glycopyrronium sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch Sekretion in den proximalen Tubulus über den Basensekretionsmechanismus erfolgt.

Bei erwachsenen Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) wurde eine mittlere Zunahme bis zum 1,4-Fachen der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) beobachtet, und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eine bis zu 2,2-fache Zunahme. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Reduktion der Dosis um 30 % erforderlich (siehe Tabelle 2). Glycopyrronium ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

Sonstiges

Patientenmerkmale zum Ausgangszeitpunkt

Die Patientenmerkmale zum Ausgangszeitpunkt (Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Rasse) haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glycopyrronium.

Leberfunktionsstörung

Da der Großteil des Arzneimittels über die Nieren ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Beeinträchtigung der Leberfunktion die Pharmakokinetik von Glycopyrronium beeinflusst.

Nahrung

Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung führt zu einer deutlichen Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien, einschließlich Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität, wurden für Sialanar nicht durchgeführt.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die begrenzten präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Einzeldosistoxizität von Glycopyrronium wurde in einer Reihe von Untersuchungen geprüft, wobei allerdings nur wenige experimentelle Details verfügbar sind. Bei Mäusen und Ratten wurde nach oraler Verabreichung ein hoher LD₅₀-Wert von 550 mg/kg bzw. 1.000 mg/kg beschrieben. Die Verabreichung höherer Dosen (1.500–2.000 mg/kg) verursachte bei Ratten Tremor, klonische und tonische Krämpfe sowie Atemschwierigkeiten vor dem Tod, der infolge von Atemversagen eintrat.

Chronische orale Verabreichung von Glycopyrronium in Dosen von 4, 16 und 64 mg/kg über bis zu 27 Wochen bei Hunden führte zu Mydriasis, Zykloplegie, Xerostomie, Erbrechen, gelegentlicher Tränensekretion, Sklereninjektion und Rhinorrhö.

Eine Extrapolation der Sicherheitsmargen auf Kinder und Jugendliche ist nicht möglich, da für Glycopyrronium keine Expositionsdaten aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe vorliegen und keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt wurden.

Die Daten zu reproduktiven Endpunkten sind für Glycopyrronium sehr begrenzt. Bei weiblichen Ratten, denen Glycopyrronium verabreicht worden war, wurde eine Reduktion der Corpora lutea beobachtet. Bei männlichen Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt. Bei Ratten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden, zeigte sich eine Abnahme der Konzeptionsrate sowie der Überlebensrate beim Entwöhnen. Die Bedeutung dieser präklinischen Befunde für den Menschen ist nicht klar, und aufgrund des Fehlens von Daten aus Studien beim Menschen ist Glycopyrronium bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es liegen nicht genügend öffentlich zugängliche Daten vor, um die Wirkungen auf das Reproduktionssystem junger Erwachsener angemessen beurteilen zu können. Die Sicherheit in der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumbenzoat (E211)
- Himbeer-Aroma (enthält Propylenglycol E1520)
- Sucralose (E955)
- Citronensäure (E330)
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 3 Jahre.
- Nach Anbruch 2 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche mit einem manipulations- und kindergesicherten Verschluss aus Polyethylen hoher Dichte mit einer Auskleidung aus expandiertem Polyethylen niedriger Dichte.
Die Flasche enthält 60 ml oder 250 ml Lösung zum Einnehmen.

Eine Packung enthält eine Flasche; eine 8 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polyethylen niedriger Dichte (mit 0,1 ml Graduierung) und einen Spritzenadapter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

Information für Deutschland

Verschreibungspflichtig

Kontaktadresse in Deutschland

Proveca GmbH
Johannstraße 39
40476 Düsseldorf
+49 (0)561 7126121
www.proveca.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt