

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)

Proveca Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Subtypen und primäres Vorkommen der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren	9
Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Durchschnittlicher Unterschied des Punktwerts im mTDS zwischen Baseline und Woche 8, Zeller 2012a	13
Tabelle 1-10: Änderung des durchschnittlichen Punktwertes im mTDS zwischen Baseline und Woche 8 (Mier 2000)	13
Tabelle 1-11: Wirksamkeit und Sicherheit von Sialanar® bei Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern mit einer neurologischen Grunderkrankung basierend auf den beiden RCT	14
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von GP.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care)
bzw.	beziehungsweise
bspw.	beispielsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
d. h.	das heißt
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
ESZ	Ergänzendes Schutzzertifikat (Supplementary Protection Certificate, SPC)
EU	Europäische Union
FDT	Funktionelle Dysphagietherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GP	Glycopyrroniumbromid / Glycopyrrolat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mTDS	modifizierte 9-Punkte Teacher's Drooling Scale
PUMA	Paediatric use marketing authorisation
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
sog.	sogenannt
z. B.	zum Beispiel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Proveca Limited
Anschrift:	Neo, Charlotte Street, Manchester, M1 4ET Großbritannien

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Karsten Niederhoff
Position:	Country Manager Germany
Adresse:	Neo, Charlotte Street, Manchester, M1 4ET Großbritannien
Telefon:	+44 (0) 161 468 2627
Fax:	-
E-Mail:	karstenniederhoff@proveca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Proveca Limited
Anschrift:	Neo, Charlotte Street, Manchester, M1 4ET Großbritannien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

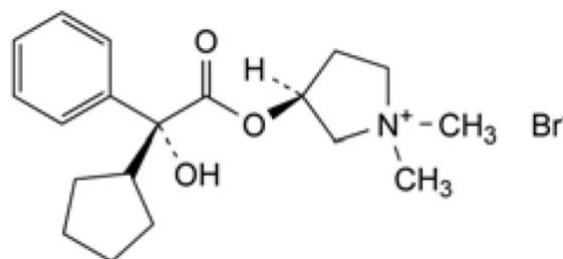
Wirkstoff:	Glycopyrronium
Handelsname:	Sialanar®
ATC-Code:	A03AB02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Sialanar® ist das einzige zugelassene pädiatrische Medikament zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen, das Glycopyrronium enthält.

Die in Sialanar® enthaltene aktive Substanz ist eine racemische Mischung aus den Enantiomeren 3S,2R und 3R,2S von Glycopyrroniumbromid (GP) (siehe Abbildung 1) (400 µg / ml GP entsprechen 320 µg / ml Glycopyrronium). GP ist seiner Struktur nach eine quartäre Ammoniumverbindung und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Anticholinergika bezeichnet werden.

Abbildung 1: Strukturformel von GP



Anticholinergika sind kompetitive Inhibitoren von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren an autonomen Effektorstellen, die von parasymphathischen (cholinergen postganglionären)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nervenfasern innerviert werden. Sie hemmen auch die Wirkung von Acetylcholin an glatten Muskeln bei fehlender cholinergischer Innervation und blockieren oder schränken die Signalübertragung zwischen Nervenzellen ein. Durch diese verminderte Signalübertragung können Zellen, die Speichel produzieren, in dieser Aktivität inhibiert werden.

Insgesamt sind fünf verschiedene Subtypen von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (M₁-M₅) bekannt, die in einer Vielzahl von Geweben und Organen vorkommen (Tabelle 1-5) und deren natürlicher Ligand Acetylcholin ist.

Tabelle 1-5: Subtypen und primäres Vorkommen der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren

Muskarinrezeptor	Primäres Vorkommen in Geweben und Organen
M ₁	Zentralnervensystem
M ₂	Herz
M ₃	Glatte Muskulatur, Drüsen
M _{4,5}	Zentralnervensystem, jedoch in anderen Regionen als M ₁

Die submandibulären Drüsen sind für 65 % - 70 % der unstimulierten Speichel-Produktion verantwortlich und sind damit die primäre Quelle des Speichels bei der Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss). Unkontrollierte Sialorrhö kann negative Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität haben.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	15. September 2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Best-Supportive-Care (BSC)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bis zur Zulassung von Sialanar® waren zur Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Aus diesem Grund hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch 2017-B-029 vom 03.05.2017 festgelegt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Sialanar® zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen „Best-Supportive-Care“ (BSC) ist.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die Funktionelle Dysphagietherapie (FDT) erwogen werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Sialanar® ist das einzige in Deutschland zugelassene pädiatrische Arzneimittel mit dem Wirkstoff Glycopyrronium zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen und weist ein gutes Sicherheitsprofil und nachgewiesene Wirksamkeit auf.

GP-haltige Produkte sind seit vielen Jahrzehnten in Europa zugelassen. Pharmakovigilanz-Daten haben keine besonderen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Anwendung von GP in diesem Zeitraum zur Behandlung von Sialorrhö ergeben.

Der Vorteil von GP zur Linderung der schweren Sialorrhö bei Kindern mit chronischen neurologischen Erkrankungen wurde in den zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien von Zeller 2012a und Mier 2000 festgestellt.

In der 8-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Zeller 2012a konnte eine signifikante Überlegenheit von GP gegenüber Placebo bei der Symptomverbesserung, gemessen mit der modifizierten 9-Punkte Teacher's Drooling Scale (mTDS), gezeigt werden. Die Intervention folgte dem Titrationsprinzip, bei dem die Behandlung mit einer niedrigen Dosis beginnt und die Dosis allmählich erhöht wird, bis Wirksamkeit und Verträglichkeit in einem erwünschten und angemessenen Verhältnis stehen. Die Ansprechrate in Woche 8 (≥ 3 Punkte Verbesserung im mTDS) war in der GP-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (73,7% vs 17,6%; $p = 0,0011$). Die durchschnittlichen Verbesserungen des mTDS-Punktwerts in Woche 8 waren 3,94 Punkte unter GP Behandlung und 0,71 Punkte im Placebo-Arm ($p = 0,0001$). Des Weiteren stimmten im GP Arm 84,2 % der Prüfarzte und 100 % der Eltern / pflegende Person der Aussage zu, dass sich die Behandlung lohnte, verglichen mit 41,2 % der Prüfarzte ($p = 0,0140$) und 56,3 % der Eltern / pflegende Person ($p = 0,0017$) von Patienten in der Placebo-Gruppe.

Die Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie von Mier 2000 zeigte ebenfalls eine Überlegenheit von GP gegenüber Placebo. Die Dosen wurden in 0,6 mg - Schritten in beiden Gruppen erhöht, jedoch auf Basis unterschiedlicher Initialdosen. Der Punktwert im mTDS verbesserte sich linear mit steigender Dosis über die 4 - wöchige Titrationsperiode und betrug

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

6,0 bei Dosisstufe 1 und 2,6 bei Dosisstufe 4. Nach weiteren 4 Wochen auf der individuell höchsten Dosis war der mittlere mTDS-Punktwert auf 2,3 gesunken, was eine weitere Symptomverbesserung bedeutet. Von den 27 Probanden, die die Studie abschlossen, zeigten 92,6 % eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im mTDS, wenn sie GP erhielten.

Die Sicherheitsdaten von Zeller 2012a und Mier 2000 zeigen, dass die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (UE), die häufiger bei Patienten auftreten, die mit GP statt mit Placebo behandelt wurden, typische anticholinerge Effekte waren. Das Auftreten von UEs ist dosisabhängig; daher ist es notwendig, ein Dosistitrationsschema anzuwenden, wie es von Proveca vorgeschlagen wird. Die Dosistitration basiert auf der Balance zwischen Wirkung und dem Auftreten der UEs.

Diese beiden Studien werden von einer Studie zur Sicherheit von GP von Zeller 2012b unterstützt. In dieser 24-wöchigen, offenen Studie konnten 52,3 % (95 % Konfidenzintervall: 43,7% - 60,9%) der Patienten als Responder (≥ 3 Punkte Verbesserung im mTDS) klassifiziert werden, wobei über die gesamte 24-wöchige Studienzeit und den 6 Messzeitpunkten der Responder-Anteil zwischen 40,3 % und 56,7 % lag.

Tabelle 1-9: Durchschnittlicher Unterschied des Punktwerts im mTDS zwischen Baseline und Woche 8, Zeller 2012a

	Baseline	Verbesserung in Woche 8 vs. Baseline		Differenz
		Durchschnitt (SD) [95 % KI]	Median	
GP	7,0	3,94 (1,95) [2,97 - 4,91]	4,30	p < 0,0001
Placebo	5,8	0,71 (2,14) [-0,43 - 1,84]	0,25	

Quelle: Zeller 2012a

Tabelle 1-10: Änderung des durchschnittlichen Punktwertes im mTDS zwischen Baseline und Woche 8 (Mier 2000)

	Baseline	Bester Punktwert ^a	Unterschied
GP	7,52	1,85	p < 0,001
Placebo	7,44	6,33	

Quelle: Mier 2000

- a. In der Veröffentlichung werden diese Werte als "maximaler durchschnittlicher Punktwert" angegeben, ohne Bezug auf den Zeitpunkt, zu dem sie aufgezeichnet wurden. Es wird angenommen, dass diese Daten den besten Durchschnittswerten zu allen Zeitpunkten von allen Studienteilnehmern, die die Studie abschlossen, entsprechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Wirksamkeit und Sicherheit von Sialanar® bei Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern mit einer neurologischen Grunderkrankung basierend auf den beiden RCT

Effekt	Kurze Beschreibung	Einheit	Behandlung (GP)	Kontrolle (Placebo)	Unsicherheit/ Stärke der Evidenz	Referenzen
Vorteilhafte Effekte						
mTDS Responder	Anteil mit $\geq$ 3-Punkte Verbesserung in Woche 8	N (%)	14 / 19 (73,7)	3 / 17 (17,6)	p = 0,0011	Zeller 2012a
mTDS	Durchschnittliche Verbesserung in Woche 8		3,94	0,71	p < 0,0001	Zeller 2012a
Beurteilung durch Prüfarzt	Anteil, der Behandlung als lohnend eingestuft hat	%	84,2	41,2	p = 0,0140	Zeller 2012a
Beurteilung durch Eltern / pflegende Person	Anteil, der Behandlung als lohnend eingestuft hat	%	100	56,3	p = 0,0017	Zeller 2012a
Nachteilige Effekte (Auswahl)						
Mundtrockenheit / übermäßige Mundtrockenheit / trockene Sekrete		%	18 - 40	0 - 11		Zeller 2012a und Mier 2000
Verstopfung		%	18 - 30	0 - 22		Zeller 2012a und Mier 2000
Erbrechen		%	10 - 30	0 - 11		Zeller 2012a und Mier 2000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effekt	Kurze Beschreibung	Einheit	Behandlung (GP)	Kontrolle (Placebo)	Unsicherheit/ Stärke der Evidenz	Referenzen
Verstopfte Nase		%	10 - 30	3 - 5		Zeller 2012a und Mier 2000
Gesichtsrötung		%	10 - 25	0 - 17		Zeller 2012a und Mier 2000
Harnverhalt		%	13 - 15	0		Zeller 2012a und Mier 2000
Durchfall		%	3 - 10	3 - 4		Zeller 2012a und Mier 2000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bis zur Zulassung von Sialanar® waren zur Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Der G-BA hat als ZVT für Sialanar® BSC festgelegt und dies wird laut Beratungsgespräch 2017-B-029 vom 03.05.2017 als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen benannt.

Solch ein multidisziplinärer Therapieansatz und die bislang nur wenig belastbaren Studiendaten für einzelne Therapien sowie die Besonderheiten der verschiedenen Therapiezentren erlauben es nicht, einen allgemein verbindlichen Therapiealgorithmus zu definieren.

Es wird angenommen, dass auch bei den beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) Zeller 2012a und Mier 2000 eine individuell patientenoptimierte Therapie der Sialorrhö angewendet wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher wird für Sialanar® ein beträchtlicher Zusatznutzen für die definierte Zielpopulation im Vergleich zu BSC beansprucht.

Besonderer Zusatznutzen durch die Zulassung als PUMA-Arzneimittel

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist eine spezielle Art der Zulassung für Arzneimittel, die nicht durch ein ergänzendes Schutzzertifikat (ESZ) oder durch ein Patent, für das ein ergänzendes Schutzzertifikat in Frage kommt, geschützt sind und die ausschließlich bei pädiatrischen Patienten in einer für diese Gruppe adäquaten Form (Darreichungsform, Verabreichungsweg, Stärke) zum Einsatz kommen. Die PUMA Zulassung basiert zudem auf Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates mit Änderung durch die Richtlinie 2004/27/EG, was eine Zulassung von Sialanar® als Arzneimittel zur allgemeinen medizinischen Verwendung (Englisch: „well established medicinal use“) und die ausschließliche Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Zulassung ermöglichte.

Als pädiatrisches Arzneimittel zeigt Sialanar® folgende Vorteile:

- Zugelassene Therapie in der Indikation Sialorrhö bei neurologischen Erkrankungen
- Zugelassenes PUMA-Arzneimittel
- Spezifische pädiatrische Formulierung
- Anwenderfreundliche Applikationsform
- Nachgewiesene Wirksamkeit
- Gut dokumentiertes Sicherheitsprofil

Die Wirkung von GP zur Verminderung der Speichelsekretion ist seit 40 Jahren bekannt. GP hat eine lange Geschichte in der Anwendung als präoperatives Anticholinergikum in der Anästhesie und bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Außerhalb Deutschland wird es auch zur Behandlung von Hyperhidrose (abnormal gesteigertes Schwitzen), als Zusatztherapie bei der Behandlung von Magengeschwüren oder bereits zur Behandlung der Sialorrhö angewandt.

Bei der Behandlung von Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen hat sich GP ebenfalls als sehr wirksam erwiesen. Diese Effekte sind für die behandelten Patienten von erheblicher klinischer Bedeutung und wurden in zwei RCTs sowie einer einarmigen Open-Label Studie nachgewiesen. Zudem hat Evidenz aus der klinischen Praxis der letzten 10 Jahre in Großbritannien gezeigt, dass die Sialorrhö in der definierten Zielpopulation mit GP angemessen kontrolliert werden kann.

Das Gesamtsicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sialanar® hinsichtlich der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen wurde angemessen charakterisiert. Das Sicherheitsprofil von Glycopyrronium als Wirkstoff ist gut etabliert und steht im Einklang mit dem anderer Anticholinergika. UE, die in klinischen Studien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beobachtet wurden, sind über alle Studien hinweg konsistent. Das Auftreten von UEs ist dosisabhängig. Da ein Titrationsschema für Sialanar® erforderlich ist, um beim einzelnen Patienten das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren, wird antizipiert, dass der Großteil der UEs, die während der Dosistitration auftreten, durch eine individuelle Dosisanpassung gehandhabt werden können.

Somit deckt Sialanar®, als erstes für die symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassene pädiatrische Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil, einen bis zur Zulassung von Sialanar® nicht gedeckten therapeutischen Bedarf. Für Kinder mit einer neurologischen Erkrankung und damit assoziierter schwerer Sialorrhö, die durch übermäßigen Speichelfluss zusätzlich geschwächt sind, stellt Sialanar® eine dringend benötigte Therapieoption dar.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Sialanar® gegenüber BSC für die definierte Zielpopulation.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Sialanar® ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

Zu den wichtigsten chronischen neurologischen Erkrankungen zählen verschiedene Formen der Zerebralparese (z. B. spastisch, dyskinetisch oder quadriplegisch), Entwicklungsstörungen, andere seltene neurologische Erkrankungen wie das Rett- oder Angelmann-Syndrom und auch Epilepsie.

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland weisen 70 % - 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein mit der Grunderkrankung assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese auf, 25 % - 30 % haben eine andere, meist seltene neurologische Grunderkrankung. Inzidenzdaten zur Sialorrhö in den einzelnen Populationen der jeweiligen neurologischen Erkrankungen fehlen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Mögliche Folgen von Sialorrhö sind Perioralschorf, Reizung und Mazeration, mit sekundärer Infektion der Gesichtshaut. Sialorrhö kann zu sozialer Isolation führen, die für Kinder und Jugendliche verheerend sein kann und ihre Kommunikationsfähigkeit und damit Unabhängigkeit negativ beeinflusst. Eine Sialorrhö ist mit einer starken Störung der Befindlichkeit verbunden und kann somit die Lebensqualität der Patienten und Angehörigen erheblich einschränken. Bei diesen Patienten ist das Therapieziel die Verbesserung der Symptomatik. Allerdings lag bis zur Zulassung von Sialanar® keine arzneimittelrechtlich zugelassene Behandlungsoption für diese Patienten vor. Momentan werden diese Patienten mit keinem allgemein verbindlichen Therapiealgorithmus behandelt. Dieser Bedarf wird nun durch Sialanar® gedeckt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Therapie der schweren Sialorrhö entwickelte Proveca Sialanar® nach den neuesten Richtlinien für pädiatrische Medikationen; somit erfüllt Sialanar® ein wichtiges Kriterium eines PUMA-Arzneimittels. Bei der Anwendung von Kinderarzneimitteln ist eine optimierte Applikationsform erforderlich. Die patientenindividuelle Dosierung von Sialanar® erfolgt mithilfe einer Applikationsspritze und einem Spritzenadapter. Sialanar® kann auch für Kinder mit sondenbasierter Ernährung genutzt werden; eine wichtige Überlegung, da einige Kinder mit neurologischen Erkrankungen auf diese Weise ernährt werden. Zudem existiert für Sialanar® neben der Packungsbeilage adaptiertes Informationsmaterial speziell für pflegende Personen. Darin werden relevante Fragen wie Überdosierung verständlich und ausführlich geklärt und die Applikation detailliert erläutert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	2.756 - 3.131
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Beträchtlich	2.756 - 3.131
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	4.764,97 - 5.956,21	13.132.257,32 - 18.648.893,51
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.132.257,32 - 18.648.893,51

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	4.764,97 - 5.956,21	13.132.257,32 - 18.648.893,51
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.132.257,32 - 18.648.893,51

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	BSC	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	997,08 - 2.867,42	2.747.952,48 - 8.977.892,02
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Sialanar® entnommen.

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

Das Dosierungsschema für Sialanar® richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 µg Glycopyrronium / kg Körpergewicht pro Dosis (entsprechend 16 µg GP / kg pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden, gefolgt von einer Steigerung der Dosis alle 7 Tage. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, bis sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen in einem angemessenen Verhältnis befinden. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 64 µg Glycopyrronium / kg Körpergewicht oder 6 ml (entsprechend 1,9 mg Glycopyrronium bzw. 2,4 mg GP) dreimal täglich erfolgen.

Nach der Dosistiturationsphase 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.

Sialanar® ist mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden.

Die Anwendung von Sialanar® wird bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen.

Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Reduktion der Dosis um 30 % erforderlich.

Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung führt zu einer deutlich reduzierten systemischen Exposition gegenüber dem Arzneimittel. 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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Nach Beurteilung der Nebenwirkung entscheidet der verordnende Arzt, ob die Behandlung dauerhaft abubrechen ist oder mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden kann.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung im Zusammenhang mit Erkrankungen der folgenden Bereiche:

- Herz
- Gastrointestinaltrakt
- Zähne
- Atemwege
- zentrales Nervensystem
- Wachstums- und Entwicklungsstörungen

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Glaukom
- Harnverhalt
- Schwere Nierenfunktionsstörung einschließlich dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz
- Darmverschluss, Colitis ulcerosa, paralytischer Darmverschluss, Pylorusstenose oder Myasthenia gravis in der Vorgeschichte
- Gleichzeitige Behandlung mit:
 - Kaliumchlorid
 - Anticholinergika

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Spasmolytika
- Topiramat
- Sedierende Antihistaminika
- Neuroleptika/Antipsychotika
- Skelettmuskelrelaxanzien
- Trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-Inhibitoren
- Opioide
- Kortikosteroide

Der EPAR zu Sialanar® enthält keinen Anhang IV.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält Details zu den vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung.