PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sialanar 320 mikrograma/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 400 mikrograma glikopironijevog bromida, što odgovara 320 mikrograma glikopironija.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 2,3 mg natrijeva benzoata (E211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje teške sijaloreje (kroničnog patološkog slinjenja) u djece i adolescenata u dobi od 3 i više godina s kroničnim neurološkim poremećajima.

4.2. Doziranje i način primjene

Sialanar moraju propisivati liječnici s iskustvom u liječenju pedijatrijskih bolesnika s neurološkim poremećajima.

Doziranje

S obzirom na nepostojanje podataka o dugoročnoj sigurnosti, Sialanar se preporučuje za kratkotrajnu intermitentnu uporabu (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija – djeca i adolescenti u dobi od 3 i više godina
Raspored doziranja za glikopironij temelji se na tjelesnoj težini djeteta; započinje se s otprilike 12,8 mikrograma/kg po svakoj dozi (što odgovara 16 mikrograma/kg po dozi glikopironijevog bromida), tri puta dnevno uz povećanje doza kako je prikazano u tablici 1. u nastavku, svakih 7 dana. Potrebno je nastaviti s titracijom doze do postizanja ravnoteže djelotvornosti i nuspojava te je povećavati ili smanjivati kako je potrebno, do najveće pojedinačne doze od 64 mikrograma glikopironija po kilogramu tjelesne težine ili 6 ml (1,9 mg glikopironija, što odgovara 2,4 mg glikopironijevog bromida) tri puta dnevno, ovisno o tome koja je od tih vrijednosti manja. Titracije doze valja provoditi u dogovoru s njegovateljem kako bi se ocijenili djelotvornost i nuspojave, sve do postizanja prihvatljive doze održavanja.

Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najniže djelotvorne doze potrebne za kontroliranje simptoma. Važno je da njegovatelj prije primjene lijeka provjeri volumen doze u štrcaljki. Najveći volumen najviše doze iznosi 6 ml. U slučaju da nakon povećanja doze dođe do poznate antikolinergičke nuspojave, potrebno je smanjiti dozu na prethodnu nižu dozu i pratiti nuspojavu (vidjeti dio 4.4). Ako nuspojava ne nestane, potrebno je prekinuti liječenje. U slučaju konstipacije,

retencije urina ili upale pluća (vidjeti dio 4.8), potrebno je prekinuti liječenje i obratiti se liječniku koji je propisao lijek.
Kod provođenja svake prilagodbe doze valja imati na umu da mala djeca mogu biti podložnija nastanku nuspojava.

Nakon razdoblja titracije potrebno je pratiti djetetovu sijaloreju, zajedno s njegovateljem i u razmacima od najviše 3 mjeseca, kako bi se ocijenile promjene djelotvornosti i/ili podnošljivosti tijekom vremena i po potrebi provela prilagodba doze.

U tablici 1. prikazana je doza u ml otopine koja se daje za svaki raspon tjelesne težine kod svakog povećanja doze.

Tablica 1. Tablica doziranja za djecu i adolescente s normalnom funkcijom bubrega.

Tjelesna težina	**1. razina doze**	**2. razina doze**	**3. razina doze**	**4. razina doze**	**5. razina doze**
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] odnosi se na µg/kg glikopironija
*Najveća pojedinačna doza u ovom rasponu tjelesne težine

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 3 godine)
Sigurnost i djelotvornost glikopironijevog bromida u djece u dobi od rođenja do < 3 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Odrasla populacija
Sialanar je indiciran samo za pedijatrijsku populaciju. Ne postoji dovoljno dokaza iz kliničkih ispitivanja o primjeni glikopironija u odrasloj populaciji s patološkim slinjenjem.

Starije osobe
Sialanar je indiciran samo za pedijatrijsku populaciju. Starije osobe imaju dulje poluvrijeme eliminacije i smanjeni klirens lijeka te ne postoji dovoljno podataka koji bi podupirali djelotvornost kratkoročne primjene. Zbog toga se Sialanar ne smije koristiti u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje jetre
Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre. Glikopironij se uklanja iz sistemske cirkulacije pretežno bubrežnim izlučivanjem; ne smatra se da oštećenje jetre dovodi do klinički značajnog povećanja u sistemskoj izloženosti glikopironiju.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <90 - ≥30 ml/min/1,73m^2) potrebno je smanjiti doze za 30 % (vidjeti tablicu 2.). Ovaj je lijek kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73m^2), uključujući i bolesnike sa završnim stadijem zatajenja bubrega kojima je potrebna dijaliza (vidjeti dio 4.3).

Tablica 2. Tablica doziranja za djecu i adolescente s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

Tjelesna težina	1. razina doze	2. razina doze	3. razina doze	4. razina doze	5. razina doze
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] odnosi se na µg/kg glikopironija
*Najveća pojedinačna doza u ovom rasponu tjelesne težine

Način primjene

Samo za peroralnu primjenu.

Kod istovremenog uzimanja s hranom dolazi do značajnog smanjenja sistemske izloženosti lijeku (vidjeti dio 5.2). Lijek treba uzimati najmanje jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon uzimanja obroka, ili uvijek u isto vrijeme s obzirom na unos hrane. Valja izbjegavati hranu koja sadrži velike količine masnoće. Ako je istovremeno uzimanje s hranom nužno zbog specifičnih potreba djeteta, lijek je potrebno dosljedno uzimati tijekom unosa hrane.

Umetnite nastavak za bocu u grlo boce. Umetnite kraj štrcaljke za usta u otvor nastavka za bocu i učvrstite. Okrenite bocu naopako. Nježno povucite klip do potrebne razine (vidjeti tablice 1. i 2. za točnu dozu). Postavite bocu u uspravni položaj. Uklonite štrcaljku za usta. Postavite štrcaljku u djetetova usta i polako pritisnite klip kako biste lagano istisnuli lijek. Ako dijete prima lijek putem sonde za hranjenje, nakon što primijenite lijek, isperite sondu s 10 ml vode.

Nakon svake uporabe (triput dnevno) potrebno je nježno isprati štrcaljku za usta toplom vodom i ostaviti je da se osuši. Nemojte je prati u perilici posuđa.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje.

Glaukom.

Retencija urina.

Teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73m^2), uključujući bolesnike s terminalnom bolesti bubrega koji trebaju dijalizu.

Bolesnici s anamnezom opstrukcije crijeva, ulceroznog kolitisa, paralitičkog ileusa, stenoze pilorusa i mijastenije gravis.

Istodobno liječenje kalijevim kloridom u krutom obliku za peroralnu primjenu i antikolinergicima (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Antikolinergički učinci

Antikolinergički učinci kao što je retencija urina, konstipacija i pregrijavanje zbog inhibicije znojenja može ovisiti o dozi i teško ga je procijeniti u djeteta s teškoćama. Liječnici i njegovatelji moraju provoditi nadzor uz pridržavanje niže navedenih uputa za postupanje:

Njegovatelj treba zaustaviti liječenje i savjetovati se s liječnikom koji je propisao lijek u slučaju sljedećeg:

- konstipacije
- retencije urina
- upale pluća
- alergijskih reakcija
- pireksije
- vrlo toplog vremena
- promjena u ponašanju

Nakon ocjene događaja, liječnik koji je propisao lijek odlučit će treba li liječenje ostati prekinuto ili ga treba nastaviti uz nižu dozu (vidjeti dio 4.2).

Nepostojanje podataka o sigurnosti dugotrajne primjene

Objavljeni podaci o sigurnosti nisu dostupni za liječenje dulje od 24 tjedna. S obzirom na dostupne ograničene podatke o sigurnosti dugotrajne primjene i na nesigurnosti u pogledu potencijalnih rizika od kancerogenosti, ukupno trajanje liječenja treba biti što kraće. Ako je potrebno kontinuirano liječenje (npr. u palijativnom okviru) ili ako se liječenje intermitentno ponavlja (npr. u nepalijativnom okviru liječenja kronične bolesti), valja pažljivo razmotriti koristi i rizike za svaki slučaj pojedinačno i pažljivo nadzirati liječenje.

Blaga do umjerena sijaloreja

S obzirom na nisku vjerojatnost koristi lijeka i poznati profil nuspojava, Sialanar se ne smije davati djeci koja imaju blagu do umjerenu sijaloreju.

Srčani poremećaji

Glikopironij se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, visokim tlakom, koronarnom bolesti arterija, srčanom aritmijom i stanjima koja karakterizira tahikardija (uključujući tireotoksikozu, srčanu insuficijenciju, kirurški zahvat na srcu) jer njegovom primjenom može doći do porasta srčane frekvencije, krvnog tlaka i poremećaja srčanog ritma (vidjeti dio 4.8). Njegovatelja je potrebno savjetovati da izmjeri brzinu pulsa ako mu se čini da djetetu nije dobro te da prijavi vrlo brzu ili vrlo sporu srčanu frekvenciju.

Poremećaji probavnog sustava

Antimuskarinici kao što je glikopironij moraju se primjenjivati uz oprez u bolesnika s bolešću gastroezofagealnog refluksa, od prije postojećom konstipacijom i proljevom.

Poremećaji zuba

Budući da smanjeno slinjenje može dovesti do povećanja rizika od karijesa i bolesti parodonta, važno je da bolesnici provode primjerenu svakodnevnu zubnu higijenu i idu na redovite kontrole dentalnog zdravlja.

Poremećaji dišnog sustava

Glikopironij može dovesti do povećanja gustoće izlučevina, što može povećati rizik od infekcija dišnog sustava i upale pluća (vidjeti dio 4.8). U slučaju upale pluća valja obustaviti primjenu glikopironija.

Nuspojave u središnjem živčanom sustavu (SŽS)

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su pojačani učinci na SŽS, uključujući: razdražljivost, omamljenost, nemir, prekomjernu aktivnost, kratkotrajnost pažnje, frustraciju, promjene raspoloženja, bijesne ispade ili eksplozivne reakcije, pretjeranu osjetljivost, ozbiljnost ili tugu, česte epizode plača i plašljivost (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti promjene u ponašanju.
Glikopironij zbog svojeg kvaternog naboja ima ograničenu sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, iako opseg tog prolaska nije poznat. Potreban je oprez u djece s oštećenom krvno-moždanom barijerom, kao što su djeca s intraventrikularnim *shuntom*, tumorom mozga ili encefalitisom.

Djeca mlađa od 3 godine

Budući da su podaci o djelotvornosti i sigurnosti glikopironija za ovu dobnu skupinu vrlo ograničeni, ne preporučuje se primjena Sianalara u djece mlađe od 3 godine.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po najvećoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Natrijev benzoat
Ovaj lijek sadrži 2,3 mg natrijeva benzoata (E211) u jednom ml.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni podaci koji se odnose na interakcije s drugim lijekovima u pedijatrijskoj populaciji.
Podaci o interakciji s lijekovima navedeni u nastavku vrijede za glikopironij.

Kontraindikacije koje nastaju istodobnom primjenom (vidjeti dio 4.3.)

Kalijev klorid u krutom oralnom obliku
Glikopironij može povećati rizik od oštećenja gornjeg dijela probavnog sustava povezanog s krutim oralnim formulacijama natrijeva klorida zbog povećanog vremena prolaska kroz probavni sustav, što stvara visoku, lokaliziranu koncentraciju iona kalija. Uočena je povezanost s krvarenjem u gornjem dijelu probavnog sustava i ulceracijom, stenozom, puknućem i opstrukcijom tankog crijeva.

Antikolinergici
Istodobna primjena antikolinergika može dovesti do povećanja rizika od antikolinergičkih nuspojava. Antikolinergici mogu usporiti gastrointestinalnu apsorpciju drugih antikolinergika za peroralnu primjenu te povećati rizik od antikolinergičkih nuspojava.

Istodobna primjena kojoj je potrebno pristupiti s oprezom

Spazmolitici
Glikopironij može djelovati kao antagonist farmakološkog djelovanja gastrointestinalnih prokinetičkih djelatnih tvari kao što su domperidon i metoklopramid.

Topiramat
Glikopironij može pojačati učinke oligohidroze i hipertermije povezane s primjenom topiramata, osobito u pedijatrijskih bolesnika.

Antihistaminici sa sedativnim učinkom
Antihistaminici sa sedativnim učinkom mogu imati aditivne antikolinergičke učinke. Možda će biti potrebno smanjiti dozu antikolinergika i/ili antihistaminika.

Neuroleptici/antipsihotici
Može biti pojačano djelovanje djelatnih tvari kao što su fenotiazini, klozapin i haloperidol. Možda će biti potrebno smanjiti dozu antikolinergika i/ili neuroleptika/antipsihotika.

Sredstva za opuštanje mišićno-koštanog sustava
Uporaba antikolinergika nakon primjene botulinum toksina može pojačati sistemske antikolinergičke učinke.

Triciklički antidepresivi i inhibitori monoaminooksidaze
Triciklički antidepresivi i inhibitori monoaminooksidaze mogu imati aditivne antikolinergičke učinke. Možda će biti potrebno smanjiti dozu antikolinergika i/ili tricikličkih antidepresiva i inhibitora monoaminooksidaze.

Opioidi
Djelatne tvari kao što su petidin i kodein mogu dovesti do aditivnih nuspojava u središnjem živčanom sustavu i probavnom sustavu te povećati rizik od teške konstipacije ili paralitičkog ileusa te depresije središnjeg živčanog sustava. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, potrebno je pratiti bolesnike zbog moguće pojave pretjerane ili produljene depresije središnjeg živčanog sustava i konstipacije.

Kortikosteroidi
Kod topikalne, inhalacijske, peroralne ili intravenske primjene steroida može doći do pojave glaukoma uzrokovanog steroidima. Istodobna primjena može dovesti do povišenog intraokularnog tlaka putem mehanizma otvorenog ili zatvorenog kuta.

Ostalo

Lijekovi s antikolinergičkim svojstvima (npr. antihistaminici, antidepresivi) mogu uzrokovati kumulativne parasimpatolitičke učinke, uključujući suhoću usta, retenciju urina, konstipaciju i konfuziju, te povećani rizik od sindroma intoksikacije antikolinergicima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ako je to potrebno, prije liječenja žena u reproduktivnoj dobi potrebno je razmotriti korištenje učinkovite kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Sialanara u trudnica. Ocjena reproduktivnih mjera ishoda za glikopironij je ograničena (vidjeti dio 5.3.). Glikopironij je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Nije utvrđena sigurnost primjene Sialanara tijekom dojenja. Primjena tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Ne postoje podaci o učincima Sialanara na plodnost u muškaraca ili žena. Reproduktivna sposobnost u štakora kod kojih je primijenjen glikopironij pokazuje pad stope začeća i stope preživljavanja kod prestanka sisanja. Ne postoji dovoljno javno dostupnih podataka za odgovarajuću procjenu učinaka na reproduktivni sustav u mlađih odraslih (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sialanar umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Antikolinergički učinci glikopironija mogu uzrokovati zamagljen vid, omaglicu ili druge učinke koji mogu narušiti bolesnikovu sposobnost da obavlja poslove koji zahtijevaju određene vještine, kao što su upravljanje vozilima, vožnja bicikla i rad sa strojevima. Neželjeno djelovanje povećava se s povećanjem doze.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su uobičajene kod primjene glikopironija zbog njegovih poznatih farmakodinamičkih antikolinergičkih učinaka. Najčešće nuspojave su suhoća usta (11 %), konstipacija (20 %), proljev (18 %), povraćanje (18 %), retencija urina (15 %), navala crvenila (11 %) i začepljenost nosa (11 %). Nuspojave su učestalije kod viših doza i produljene primjene.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u literaturi za ispitivanja u kojima se glikopironij koristio za sijaloreju u pedijatrijskoj populaciji (uključujući 2 placebom kontrolirana ispitivanja, nekontrolirano ispitivanje sigurnosti u kojima se glikopironij koristio tijekom razdoblja od 6 mjeseci i 3 potporna ispitivanja s podacima o nuspojavama u ciljanoj populaciji) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA (tablica 3.). Za svaki su organski sustav nuspojave razvrstane po učestalosti, pri čemu su najučestalije nuspojave navedene prve. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu određuje se na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3. Popis učestalosti nuspojava

Nuspojave	**Kategorija učestalosti**
Infekcije i infestacije	
Infekcije gornjeg dišnog sustava	Često
Upala pluća	Često
Infekcija mokraćnog sustava	Često
Psihijatrijski poremećaji	
Razdražljivost	Vrlo često
Agitacija	Često
Omamljenost	Često
Nemir	Nepoznato
Prekomjerna aktivnost	Nepoznato
Kratkotrajnost pažnje	Nepoznato
Frustracija	Nepoznato
Promjene raspoloženja	Nepoznato
Temper tantrum	Nepoznato
Intermitentni eksplozivni poremećaj	Nepoznato

Nuspojave	Kategorija učestalosti
Osjetljivost, sramežljivost i poremećaj socijalne povučenosti karakterističan za djetinjstvo ili adolescentsku dob	Nepoznato
Osjećaj tuge	Nepoznato
Plač	Nepoznato
Strah	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	
Glavobolja	Manje često
Nesanica	Nepoznato
Poremećaji oka	
Midrijaza	Rijetko
Nistagmus	Rijetko
Glaukom zatvorenog kuta	Nepoznato
Fotofobija	Nepoznato
Suhoća očiju	Nepoznato
Srčani poremećaji	
Navala crvenila	Vrlo često
Prolazna bradikardija	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Kongestija nosa	Vrlo često
Epistaksa	Često
Smanjeno izlučivanje bronhijalnih žlijezda	Vrlo često
Sinusitis	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	
Suha usta	Vrlo često
Konstipacija	Vrlo često
Proljev	Vrlo često
Povraćanje	Vrlo često
Halitoza	Rijetko
Ezofagealna kandidijaza	Rijetko
Poremećaj gastrointestinalnog motiliteta	Rijetko
Pseudoopstrukcija	Rijetko
Mučnina	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Osip	Često
Suha koža	Nepoznato
Inhibicija znojenja	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Retencija urina	Vrlo često
Nagon na mokrenje	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Pireksija	Često
Dehidracija	Manje često
Žeđ za toplog vremena	Manje često
Angioedem	Nepoznato
Alergijske reakcije	Nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Retencija urina
Zadržavanje mokraće je poznata nuspojava povezana s antikolinergičkim lijekovima (15 %). Liječenje glikopironijem treba prekinuti dok ne nestane nuspojava retencije urina.

Upala pluća
Upala pluća je poznata nuspojava povezana s antikolinergičkim lijekovima (7,9 %). Liječenje glikopironijem treba prekinuti dok ne nestane nuspojava upale pluća.

Konstipacija
Konstipacija je poznata nuspojava povezana s antikolinergičkim lijekovima (30 %). Liječenje glikopironijem treba prekinuti dok ne nestane konstipacija.

Središnji živčani sustav
Iako glikopironij ima ograničenu sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, u kliničkim su ispitivanjima zabilježeni pojačani učinci na središnji živčani sustav (23 %). O takvim učincima valja razgovarati s njegovateljem tijekom procjene liječenja i razmotriti mogućnost smanjenja doze (vidjeti dio 4.4).

Srčani poremećaji
Poznato je da glikopironij ima učinak na frekvenciju srca i krvni tlak kod primjene doza koje se koriste tijekom anestezije iako u kliničkim ispitivanjima provedenima na djeci s kroničnim slinjenjem nije utvrđen taj učinak. Tijekom ocjenjivanja podnošljivosti valja razmotriti učinak na krvožilni sustav (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje glikopironijem može dovesti do antikolinergičkog sindroma zbog sprječavanja kolinergičkog prijenosa živčanih impulsa na lokacijama muskarinskih receptora. Kliničke manifestacije uzrokovane su učincima na središnji živčani sustav, učincima na periferni živčani sustav ili oboje. Najčešće manifestacije obuhvaćaju navalu crvenila, suhoću kože i sluznica, midrijazu s gubitkom akomodacije oka, promjene u mentalnom stanju i vrućicu. Ostale manifestacije obuhvaćaju sinusnu tahikardiju, smanjene zvukove iz crijeva, funkcionalni ileus, retenciju urina, hipertenziju, drhtanje i mioklonične trzaje.

Liječenje

Bolesnici koji pokazuju simptome antikolinergičke toksičnosti trebaju otići u najbližu ustanovu koja pruža hitnu medicinsku skrb s naprednim sustavom za održavanje života. Ne preporučuje se da se prije odlaska u bolnicu primjenjuje gastrointestinalna dekontaminacija aktivnim ugljenom zbog mogućnosti nastanka somnolencije i napadaja, a time i rizika od plućne aspiracije. Bolničko osoblje može dati bolesniku aktivni ugljen ako mu je na primjeren način zaštitilo dišne putove. Fizostigminsalicilat se preporučuje u slučaju ubrzanog rada srca uz narušenost hemodinamičkog stanja, intraktabilni napadaj, tešku agitaciju ili psihozu.

Bolesnici i/ili roditelji/njegovatelji trebaju dobiti savjete kako bi se zajamčilo da je svaki put primijenjena točna doza u svrhu sprječavanja nastanka štetnih posljedica antikolinergičkih reakcija na glikopironij uočenih kod pogrešaka u doziranju ili predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, sintetički antikolinergici, kvaterni amonijevi spojevi. ATK oznaka: A03AB02.

Mehanizam djelovanja

Glikopironij je kvaterni amonijev antimuskarinik s perifernim učincima sličnima učincima atropina.

Antimuskarinici su kompetitivni inhibitori djelovanja acetilkolina na muskarinskim receptorima na lokacijama autonomnih efektora inerviranih parasimpatičkim (kolinergičkim postganglijskim) živcima. Također djeluju kao inhibitori acetilkolina u slučajevima kada glatki mišići nemaju kolinergičku inervaciju.

Farmakodinamički učinci

Slinjenje je prvenstveno posredovano parasimpatičkom inervacijom žlijezda slinovnica. Glikopironij kompetitivno djeluje kao inhibitor kolinergičkih muskarinskih receptora u žlijezdama slinovnicama i drugim perifernim tkivima, čime neizravno smanjuje slinjenje. Glikopironij nema značajno djelovanje na kolinergičke poticaje na nikotinske acetilkolinske receptore, na strukture inervirane postganglijskim kolinergičkim neuronima i na glatke mišiće koji reagiraju na acetilkolin, ali nemaju kolinergičku inervaciju.

Periferni antimuskarinski učinci koji nastaju povećanjem doze jesu sljedeći: smanjena proizvodnja izlučevina iz žlijezda slinovnica, bronhijalnih i znojnih žlijezda, širenje zjenica (midrijaza) i paraliza akomodacije (cikloplegija), ubrzani rad srca, inhibicija mikturicije i smanjenje gastrointestinalnog tonusa, inhibicija lučenja želučane kiseline.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o djelotvornosti iz placebom kontroliranih ispitivanja obuhvaćaju bolesnike kod kojih je liječenje trajalo 8 tjedana. Za razdoblje duže od 8 tjedana ne postoje podaci iz ispitivanja kontroliranih placebom ili lijekom usporedbe.

Zeller *et al.* 2012.a ocijenili su djelotvornost oralne otopine glikopironijevog bromida (1 mg/5 ml) u rješavanju problema slinjenja povezanog s cerebralnom paralizom i ostalim neurološkim stanjima. Trideset osam bolesnika od dobi od 3 do 23 godine tjelesne mase najmanje 12,2 kg koji su patili od teškog slinjenja (vlažna odjeća 5–7 dana u tjednu) nasumično je raspoređeno u skupine podvrgnute liječenju glikopironijem u trajanju od osam tjedana (n = 20), 20-100 µg/kg (ne više od ukupno 3 mg) tri puta dnevno ili u odgovarajuću placebo skupinu (n = 18). Prva četiri tjedna bila su razdoblja pojedinačne titracije u fiksnim koracima, ovisno o postignutom odgovoru, nakon čega je uslijedila terapija održavanja u trajanju od 4 tjedna. Primarna mjera ishoda u pogledu djelotvornosti bila je stopa odgovora, koja je definirana kao postotak koji pokazuje poboljšanje od ≥3 boda na izmijenjenoj Teacherovoj ljestvici slinjenja (engl. *modified Teacher's Drooling Scale*, mTDS). Primarna populacijska analiza izmijenjena je kako bi obuhvaćala samo bolesnike u dobi od 3 do 16 godina, čime je dobivena brojka od 19 bolesnika u skupini koja je primala oralnu otopinu glikopirolata i 17 u skupini koja je primala placebo. Stopa odgovora definirana je kao poboljšanje od najmanje 3 boda na izmijenjenoj mTDS ljestvici slinjenja

Stopa odgovora u 8. tjednu	Poboljšanje od najmanje 3 boda na mTDS-u	Prosječna poboljšanja na mTDS-u
Glikopironij	14 od 19 bolesnika (73,7 %)	3,94 boda (SD: 1,95; 95 %; CI: 2,97–4,91)
Placebo	3 od 17 bolesnika (17,6 %)	0,71 boda (SD: 2,14; 95 % CI: -0,43-1,84)
p-vrijednost	p = 0,0011	p <0,0001

Nadalje, 84 % liječnika i 100 % roditelja/njegovatelja smatra glikopirolat korisnim u odnosu na 41 % , odnosno 56 %, za placebo (p≤0,014). Najčešće prijavljene nuspojave koje su nastale tijekom liječenja (glikopirolat u odnosu na placebo) bile su suha usta, konstipacija, povraćanje i začepljenost nosa.

Sigurnost i djelotvornost glikopironija ispitivane su u okviru otvorenog ispitivanja bez kontrolne skupine u trajanju od 24 tjedna koje je obuhvaćalo djecu u dobi od 3 do 18 godina. U 24. tjednu/izlaznom posjetu kod 52,3 % (interval pouzdanosti od 95 %, 43,7 – 60,9) bolesnika (n=130) zabilježeno je smanjenje od najmanje tri boda na mTDS ljestvici u odnosu na početne vrijednosti, zbog čega su svrstani u skupinu koja je postigla odgovor na oralnu otopinu glikopirolata. Sigurnosni profil bio je u skladu onom uočenom kod antikolinergika (vidi dijelove 4.4. i 4.8.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednja apsolutna oralna bioraspoloživost glikopironija kod usporedbe jedne oralne doze od 50 µg/kg i jedne intravenske doze od 5 µg/kg bila je niska i iznosila je oko 3 % (raspon 1,3 – 13,3 %) u djece u dobi od 7 do 14 godina kod kojih je izvedena intraokularna operacija (n = 6) zbog niske topljivosti lijeka u lipidima. Podaci iz oskudnog uzorkovanja farmakokinetičkih svojstava u djece ukazuju na farmakokinetiku lijeka proporcionalnu dozi.

Bioraspoloživost oralnog glikopironija u djece bila je između one u odraslih osoba u uvjetima sitosti i natašte.

Distribucija

U odraslih osoba zabilježena je brza distribucija glikopironija nakon jedne intravenske doze od 6 µg/kg; poluvijek distribucije iznosio je 2,2 ± 1,3 minute. Nakon primjene glikopironija ^{3}H više od 90 % radioaktivnog označavanja nestalo je iz plazme u 5 minuta, a gotovo 100 % u roku od 30 minuta, što odražava brzu distribuciju. Analize populacijskih farmakokinetičkih podataka za zdrave odrasle osobe i djecu koja pate od kroničnog umjerenog do teškog slinjenja povezanog s cerebralnom paralizom koji su primili glikopironij (način primjene i doze nisu utvrđeni) nisu pokazale linearnu farmakokinetiku lijeka.

Volumen distribucije, 0,64 ± 0,29 l/kg u odraslih osoba, sličan je onoj ukupne količine vode u organizmu. Volumen distribucije donekle je veći u pedijatrijskih bolesnika i nalazi se u rasponu od 1,31 do 1,83 l/kg.

Pokazalo se da farmakokinetika glikopironija u biti ne ovisi o dobi djece u dobnoj skupini između 0,19 i 14 godina koja su intravenski primila jednu dozu od 5 µg/kg. U većine pedijatrijskih bolesnika zabilježena je troeksponencijalna krivulja za glikopironij u plazmi u odnosu na vremenske odsječke; kod odraslih je većinom zabilježena bieksponencijalna krivulja. Umjerene promjene u volumenu distribucije (V_{ss}) i klirensu (Cl) uočene su kod djece u dobi od 1 do 3 godine, što vodi do statistički značajno kraćeg poluvijeka eliminacije ($t_{½, z}$) nego što je onaj uočen u mlađih (<1 godine starosti; p = 0,037) ili starijim (>3 godine starosti; p = 0,042) skupinama.

U ispitivanju provedenom na zdravim odraslim osobama jedna doza glikopironijevog bromida od 2000 µg dovela je do AUC-a od 2,39 µgh/l (natašte). $AUC_{0\text{-}6\ h}$ od 8,64 µgh/l uočen je nakon intravenske primjene 6 µg/kg glikopironija.

Na temelju teoretskih fizikalno-kemijskih razmatranja, očekuje se da će kvaterni amonijev spoj glikopironij imati nisku središnju bioraspoloživost; u cerebrospinalnom likvoru kirurških pacijenata pod anestezijom ili pacijentica koje su podvrgnute carskom rezu nakon intravenske doze od 6 – 8 µg/kg nije bilo mjerljivih vrijednosti glikopironija. U pedijatrijskih bolesnika intravenska doza glikopironija od 5 µg/kg ima nisku središnju bioraspoloživost, osim u slučajevima u kojima je oštećena krvno-moždana barijera (primjerice, kod infekcije *shunta*).

Eliminacija

Glavni je put eliminacije glikopironija bubrežno izlučivanje, prvenstveno kao neizmijenjenog lijeka. Oko 65 % intravenske doze bubrežno se izlučuje unutar prva 24 sata. Mali dio (~5 %) eliminira se putem žuči.

Čini se da poluvijek eliminacije glikopironija ovisi o načinu primjene i iznosi 0,83 ± 0,27 sati nakon intravenske primjene, 75 minuta nakon intramuskularne primjene te oko 2,5 - 4 sata nakon oralne primjene (otopine), iako su se te vrijednosti znatno mijenjale. Činjenica da su potonja dva poluvijeka, posebice onaj kod oralne primjene, dulji nego kod intravenske primjene vjerojatno odražava složenu apsorpciju i distribuciju glikopironija svakim od tih dvaju putova. Moguće je da produljena apsorpcija nakon oralne primjene znači bržu eliminaciju nego apsorpciju (pojava poznata kao flip-flop kinetika, kod koje vrijedi odnos Ka < Ke).

Ukupni klirens lijeka iz tijela nakon intravenske doze relativno je visok, i iznosi 0,54 ± 0,14 l/h/kg i 1,14 ± 0,31 l/h/kg. Budući da te vrijednosti premašuju brzinu glomerularne filtracije te se čini da se više od 50 % doze izlučuje urinom u nepromijenjenom stanju, vjerojatno je da bubrežna eliminacija glikopironija obuhvaća glomerularnu filtraciju i izlučivanje proksimalnim tubulima putem osnovnog mehanizma izlučivanja.

Srednje povećanje ukupne sistemske izloženosti (AUC_{last}) za najviše 1,4 puta uočeno je u odraslih ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥30 ml/min/1,73m^2) te do za 2,2 puta u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni GFR <30 ml/min/1,73m^2). Smanjenje doze od 30 % (vidjeti tablicu 2.) potrebno je za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Glikopironij je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Ostalo

Osnovne značajke
Osnovne značajke (dob, težina, spol i rasa) ne utječu na farmakokinetička svojstva glikopironija.

Oštećenje funkcije jetre
Ne očekuje se da će oštećena funkcija jetre utjecati na farmakokinetička svojstva glikopironija jer se većina lijeka uklanja putem bubrega.

Hrana
Kod istovremenog uzimanja s hranom dolazi do značajnog smanjenja sistemske izloženosti glikopironiju (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema nekliničkih podataka za Sialanar, uključujući iz ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti koja nisu provedena.
Ograničeni neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza.

Toksičnost jednokratne doze glikopironija ispitana je u raznim ispitivanjima, iako su dostupni samo ograničeni eksperimentalni podaci. Nakon oralne primjene prijavljene su visoke vrijednosti LD_{50} od 550 mg/kg u miševa i iznad 1000 mg/kg u štakora. U štakora kojima su dane visoke doze (1500-2000 mg/kg) prije smrti uslijed respiratornog zatajenja uočeni su tremor, kloničke i toničke konvulzije i otežano disanje.

Kronična peroralna primjena glikopironija u pasa pri dozama od 4, 16 i 64 mg/kg u trajanju do najviše 27 tjedana uzrokovala je midrijazu, cikloplegiju, kserostomiju, povraćanje, povremeno suzenje, crvenilo bjeloočnice i curenje nosa.

Budući da nisu dostupni podaci o izloženosti iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i da na mladim životinjama nisu provedena ispitivanja glikopironija, nije moguće ekstrapolirati margina sigurne primjene na pedijatrijsku populaciju.

Podaci o reproduktivnim mjerama ishoda za glikopironij vrlo su oskudni. U ženki štakora kojima je dan glikopironij uočeno je smanjenje žutog tijela. U mužjaka štakora nisu uočeni učinci na plodnost. Reproduktivna sposobnost u štakora kod kojih je primijenjen glikopironij pokazuje pad stope začeća i stope preživljavanja kod prestanka sisanja. Značaj nekliničkih rezultata za ljude nije jasan, a zbog manjka podataka o lijeku koji se odnose na ljude glikopironij je kontraindiciran u trudnica. Ne postoji dovoljno javno dostupnih podataka da bi se prikladno ocijenili učinci na reproduktivni sustav mladih odraslih, a sigurnost tijekom ljudske trudnoće nije utvrđena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev benzoat (E211)
aroma maline (sadrži propilenglikol E1520)
sukraloza (E955)
citratna kiselina (E330)
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

2 mjeseci nakon prvog otvaranja

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena boca boje jantara sa zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja od polietilena visoke gustoće i zaštitnim pokrovom od ekspandiranog polietilena niske gustoće. Boca sadrži 60 ml ili 250 ml oralne otopine.

Pakiranje sadrži jednu bocu, jednu štrcaljku za usta od polietilena niske gustoće od 8 ml (graduiranu po 0,1 ml) i jedan nastavak za bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet
Centre Spécialités Pharmaceutiques (CSP),
Z.A.C. des Suzots,
35 rue de la Chapelle,
63450 Saint Amant Tallende,
Francuska

Unither Liquid Manufacturing,
1-3 Allée de la Neste,
Z.I. d'en Sigal,
31770 Colomiers,
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Sialanar u svakoj državi članici, nositelj odobrenja (engl. *Marketing Authorisation Holder*, MAH) mora se s nadležnim državnim tijelom dogovoriti o sadržaju i obliku

edukacijskih materijala, uključujući medije za komunikaciju, načine distribucije i sve ostale aspekte programa.

Ciljevi ovog programa jesu:

- pružanje informacija o primjeni lijeka Sialanar, osobito u pogledu točne uporabe propisane doze, vremena primjene prije obroka, izbjegavanja primjene Sialanara s obrocima koji sadržavaju visok udio masnoće, uporabe štrcaljke za usta i potrebe za popunjavanjem administrativne tablice na kraju kartice s podsjetnikom za njegovatelja koja ga podsjeća o ispravnoj dozi koju valja dati djetetu;

- pružanje informacija o upravljanju i minimizaciji antikolinergičkih reakcija, osobito o rješavanju problema konstipacije, retencije urina, upale pluća, opasnosti od pretjeranog zagrijavanja, djelovanja na središnji živčani sustav i predoziranja te o alergijskim reakcijama. Nadalje, u materijalima treba naglasiti poteškoće u uočavanju antikolinergičkih reakcija u liječene populacije i potrebu za smanjenjem doze na prethodno primjenjivanu manju dozu u slučaju sumnje na nuspojave te potrebu obraćanja liječniku. U materijalima također mora biti navedeno da je potrebno izbjegavati izloženost vrućinama i pretjeranom zagrijavanju, mora biti naglašen rizik od nastanka karijesa zbog smanjenog lučenja sline i potreba za redovitom zubnom higijenom i kontrolom dentalnog zdravlja te potreba za redovitom provjerom pulsa .

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da su u svim državama članicama u kojima se lijek Sialanar stavlja u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati i izdavati ili primjenjivati lijek Sialanar opremljeni ili imaju pristup sljedećim edukativnim paketima:

Edukativni materijali za liječnike trebaju sadržavati sljedeće:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- napomene o važnosti prijavljivanja određenih nuspojava kao što su poimence: retencija urina, konstipacija, upala pluća, alergijske reakcije, karijes, učinci na krvožilni sustav, učinci na SŽS i pregrijavanje
- Kontrolni popis za liječnike koji propisuju lijek, koji mora sadržavati sljedeće ključne glavne poruke:
  - informacije o primjeni lijeka Sialanar
  - upravljanje i minimizacija antikolinergičkih reakcija

- Informativni paket za bolesnike treba sadržavati sljedeće:
  - upute o lijeku za bolesnike
  - karticu s podsjetnikom za bolesnikovog njegovatelja, koja mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
    - informacije o primjeni lijeka Sialanar
    - upravljanje i minimizacija antikolinergičkih reakcija

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Sialanar 320 µg/ml oralna otopina
glikopironij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 400 mikrograma glikopironijevog bromida, što odgovara 320 mikrograma glikopironija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E211). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina
Jedna boca od 60 ml
Jedna štrcaljka za usta od 8 ml
Jedan nastavak za bocu.
Jedna boca od 250 ml
Jedna štrcaljka za usta od 8 ml
Jedan nastavak za bocu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Upotrijebiti unutar 2 mjeseci od prvog otvaranja.
Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1135/001 – boca od 250 ml
EU/1/16/1135/002 – boca od 60 ml

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sialanar
Oralna otopina

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE
STAKLENA BOCA

1. NAZIV LIJEKA

Sialanar 320 µg/ml oralna otopina
glikopironij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 400 mikrograma glikopironijevog bromida, što odgovara 320 mikrograma glikopironija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E211). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina
60 ml
250 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Upotrijebiti unutar 2 mjeseci od prvog otvaranja.
Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1135/001 – boca od 250 ml
EU/1/16/1135/002 – boca od 60 ml

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sialanar 320 µg/ml oralna otopina
glikopironij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima koje ima Vaše dijete.
- Ako u djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Sialanar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete davati Sialanar
3. Kako primjenjivati Sialanar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sialanar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sialanar i za što se koristi

Sialanar sadrži djelatnu tvar glikopironij.
Glikopironij pripada skupini lijekova poznatih kao kvaterni amonijevi antikolinergici, a to su lijekovi koji blokiraju ili smanjuju prijenos između živčanih stanica. Taj smanjeni prijenos može dovesti do deaktivacije (obustaviti aktivnost) stanica koje proizvode slinu.

Sialanar se koristi za liječenje pretjeranog stvaranja sline (sijaloreje) u djece i adolescenata od navršene 3. godine.

Sijaloreja (slinjenje ili prekomjerna salivacija) uobičajeni je simptom brojnih bolesti živaca i mišića. Najčešće je uzrokovan slabom kontrolom mišića lica. Akutna sijaloreja može biti povezan s upalama, infekcijama zuba ili usta.

Sialanar djeluje na žlijezde slinovnice i smanjuje stvaranje sline.

2. Što morate znati prije nego počnete davati Sialanar

Nemojte davati Sialanar ako Vaše dijete ili adolescent:
- ima alergiju na glikopironij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- je trudna ili doji
- ima glaukom (povišeni očni tlak)
- ne može u potpunosti isprazniti mjehur (retencija urina)
- ima tešku bolest bubrega
- ima opstrukciju želuca (stenozu pilorusa) ili crijeva, što uzrokuje povraćanje
- ima proljev (učestale i meke, vodenaste stolice)
- ima ulcerozni kolitis (upalu crijeva)
- ima bolove i oticanje trbuha (paralitički ileus)
- ima mijasteniju gravis (slabost mišića i umor)

– uzima neki od sljedećih lijekova (vidjeti dio Ostali lijekovi i Sialanar):
  kalijev klorid u krutom obliku za primjenu kroz usta;
  antikolinergičke lijekove.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Sialanar ako Vaše dijete ima:
- bolest srca, zatajenje srca, nepravilne otkucaje srca ili povišeni krvni tlak
- probavne poremećaje (zatvor; kronična žgaravica i loša probava)
- povišenu tjelesnu temperaturu (vrućica)
- nemogućnost normalnog znojenja
- probleme s bubrezima ili otežano mokrenje
- abnormalnu krvno-moždanu barijeru (sloj stanica koji okružuje mozak)

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od prethodno navedenog na vaše dijete, prije primjene lijeka Sialanar obratite se liječniku ili ljekarniku.

Njegovatelj treba prekinuti liječenje i savjetovati se s liječnikom koji je propisao lijek u slučaju:
- upale pluća
- alergijske reakcije
- zadržavanja (retencije) mokraće
- promjena u ponašanju
- zatvora
- vrućice

Nemojte izlagati dijete vrlo visokim ili visokim temperaturama (toplom vremenu, visokim sobnim temperaturama) kako biste izbjegli pregrijavanje i opasnost od toplinskog udara. Za toplog vremena provjerite s djetetovim liječnikom je li potrebno smanjiti dozu lijeka Sialanar.

Smanjeno lučenje sline može povećati rizik od bolesti zuba, zbog čega je potrebno svakodnevno prati zube i voditi dijete na redovne kontrole zdravlja zubi.

Djeci s bubrežnim tegobama možda će biti potrebno dati nižu dozu.

Ako Vam se čini da djetetu nije dobro, provjerite djetetovo bilo. Prijavite vrlo spore ili vrlo brze otkucaje srca djetetovu liječniku.

Dugotrajna primjena
Dugotrajna djelotvornost i sigurnost lijeka Sialanar nije ispitana za liječenje dulje od 24 tjedna. O dugotrajnoj primjeni lijeka Sialanar razgovarajte s djetetovim liječnikom svaka 3 mjeseca kako biste provjerili je li Sialanar i dalje primjeren za dijete.

Djeca mlađa od 3 godine
Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 godine jer je napravljen kao oralna formulacija (lijek koji se primjenjuje kroz usta) i doze su namijenjene isključivo primjeni u djece i adolescenata od navršene 3. godine.

Drugi lijekovi i Sialanar
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Primjena lijeka Sialanar sa sljedećim lijekovima može utjecati na način na koji djeluje Sialanar ili navedeni lijek ili može povećati rizik od nuspojava:
- **kalijev klorid** u krutom obliku za primjenu kroz usta (vidjeti prethodno navedeni dio „Nemojte davati Sialanar ako dijete ili adolescent:”)

- **antikolinergički lijekovi** (vidjeti prethodno navedeni dio „Nemojte davati Sialanar ako dijete ili adolescent:”)
- **spazmolitici,** koji se koriste za liječenje mučnine ili povraćanja, npr. domperidon i metoklopramid
- **topiramat**, koji se koristi za liječenje epilepsije
- **antihistaminici**, koji se koriste za liječenje nekih alergija
- **neuroleptici/antipsihotici** (klozapin, haloperidol, fenotiazin), koji se koriste za liječenje nekih mentalnih bolesti
- **sredstva za opuštanje mišićno-koštanog sustava** (botulinum toksin)
- **antidepresivi** (triciklički antidepresivi)
- **opioidi**, koji se koriste za liječenje jake boli
- **kortikosteroidi**, koji se koriste za liječenje upala

Za dodatne informacije o tome koje lijekove izbjegavati dok uzimate Sialanar obratite se liječniku ili ljekarniku.

Trudnoća i dojenje
Ovaj je lijek namijenjen isključivo primjeni u djece i adolescenata. Sialanar se ne smije primjenjivati ako je bolesnica trudna (ili bi mogla biti trudna) ili doji (vidjeti dio 2, „Nemojte davati”). Razgovarajte s djetetovim liječnikom o potrebi za kontracepcijom.

Upravljanje vozilima i strojevima
Sialanar može utjecati na vid i koordinaciju. To može utjecati na obavljanje poslova koji zahtijevaju određene vještine, kao što su upravljanje vozilima, vožnja bicikla i rad sa strojevima. Nakon što primi Sialanar, bolesnik ne smije upravljati vozilima, voziti bicikl ili raditi sa strojevima do potpunog povrata vida i koordinacije. Ako trebate dodatni savjet, obratite se svom liječniku.

Sialanar sadrži natrij i sol benzoatne kiseline (E211)
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23mg) po najvećoj dozi tj. sadrži zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži 2,3 mg soli benzoatne kiseline (E211) u jednom ml.

3. Kako primjenjivati Sialanar

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 18 godina:
Vaš će liječnik odlučiti o odgovarajućoj dozi lijeka Sialanar. Početna doza izračunava se na temelju tjelesne težine djeteta. O povećanju doze odlučit će djetetov liječnik na temelju tablice navedene u nastavku, a odluka će ovisiti o djelovanju lijeka Sialanar i nuspojavama koje se javljaju kod bolesnika (zbog toga je u tablici navedeno nekoliko razina doze). Dio 4. sadrži moguće nuspojave povezane s primjenom lijeka Sialanar. O njima valja razgovarati s djetetovim liječnikom pri svakom posjetu liječniku, uključujući posjete u svrhu povećanja i smanjenja doze, te, ako ste zabrinuti, u bilo kojem trenutku.

Potrebno je redovito pratiti dijete (najmanje svaka 3 mjeseca) kako biste provjerili je li Sialanar i dalje pravi lijek za Vaše dijete.

Tjelesna težina	1. razina doze	2. razina doze	3. razina doze	4. razina doze	5. razina doze
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

Tjelesna težina	1. razina doze	2. razina doze	3. razina doze	4. razina doze	5. razina doze
kg	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
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

Dozu koju je liječnik propisao dajte djetetu tri puta svaki dan.
Dozu treba dati 1 sat prije obroka ili 2 sata nakon obroka.
Važno je da se doza daje uvijek u isto vrijeme u odnosu na unos hrane. Nemojte dozu davati s hranom koja sadrži velike količine masnoće.

Put primjene
Sialanar se uzima kroz usta.

Upute za uporabu

Korištenje štrcaljke za usta
Uklonite zatvarač siguran za djecu s boce.
Umetnite nastavak za bocu, koji u sebi ima rupu, u grlo boce (to je možda već učinio ljekarnik).
Umetnite kraj štrcaljke za usta u nastavak za bocu i učvrstite.

Držite štrcaljku za usta u nastavku za bocu i okrenite bocu naopako. Nježno povucite klip do potrebne razine (vidjeti tablice za točnu dozu). Provjerite jeste li postigli ispravnu razinu. Najveći volumen najviše doze iznosi 6 ml.

Postavite bocu u uspravni položaj.
Držeći bocu i nježno zakrećući štrcaljku za usta, izvadite štrcaljku iz boce.

Postavite štrcaljku u djetetova usta i polako pritišćite klip kako biste lagano istisnuli lijek.

Nakon korištenja ostavite nastavak za bocu u grlu boce.
Vratite zatvarač.
Nakon svake uporabe (odnosno, triput dnevno) nježno isperite štrcaljku za usta toplom vodom i ostavite da se osuši. Nemojte je prati u perilici posuđa.

Ako vaše dijete prima lijek putem sonde (cjevčice) za hranjenje, nakon što primijenite lijek, isperite sondu s 10 ml vode.

Ako djetetu date više lijeka Sialanar nego što ste trebali
U svrhu sprječavanja nastanka nuspojava lijeka Sialanar uočenih kod pogrešaka u doziranju ili predoziranja, važno je da svaki put date točnu dozu.

Prije davanja lijeka Sialanar provjerite na štrcaljki jeste li navukli lijek do točne razine.

Ako ste dali previše lijeka Sialanar, odmah potražite liječničku pomoć, čak i ako se čini da je dijete u redu.

Ako ste zaboravili primijeniti Sialanar
Primijenite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako djetetu prestanete davati Sialanar
Ne očekuje se da će doći do pojave tegoba uzrokovanih prestankom uzimanja (ustezanjem) lijeka Sialanar. Djetetov liječnik može odlučiti zaustaviti liječenje lijekom Sialanar ako smanjenje doze ne dovodi do povlačenja nuspojava.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U slučaju pojave bilo koje od ozbiljnih nuspojava navedenih u nastavku, prestanite s primjenom lijeka i odmah potražite pomoć liječnika.
- Zatvor (otežano pražnjenje stolice) – vrlo često
- Otežano mokrenje (retencija urina) – vrlo često
- Upala pluća (teška infekcija prsišta) – često
- Alergijske reakcije (osip, svrbež, crveni ispupčeni osip popraćen svrbežom (koprivnjača), otežano disanje ili gutanje, omaglica) – učestalost nije poznata

Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi teške alergijske reakcije. U slučaju nastanka tih nuspojava odvedite dijete u najbližu ustanovu za hitnu medicinsku pomoć i ponesite lijek.
- Oticanje, prvenstveno jezika, usana, lica ili grla (mogući znakovi angioedema) – učestalost nije poznata

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)
- Suha usta
- Otežano pražnjenje stolice (zatvor)
- Proljev
- Mučnina (povraćanje)
- Navala crvenila

- Začepljenost nosa
- Nemogućnost potpunog pražnjenja mjehura (retencija urina)
- Smanjeno izlučivanje sekreta u dišnim putevima;
- Razdražljivost

Česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)
- Infekcija gornjeg dišnog sustava;
- Upala pluća (teška infekcija dišnog sustava)
- Infekcija mokraćnog sustava
- Omamljenost
- Uznemirenost
- Vrućica (pireksija)
- Krvarenje iz nosa (epistaksa)
- Osip

Manje česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)
- Zadah iz usta (halitoza)
- Gljivična infekcija jednjaka (ezofagealna kandidijaza)
- Abnormalne kontrakcije probavnog sustava tijekom unosa hrane (poremećaj gastrointestinalnog motiliteta)
- Poremećaj mišića i živaca crijeva koji uzrokuje opstrukciju ili blokadu (pseudoopstrukcija)
- Širenje očnih zjenica (midrijaza)
- Nevoljna kretnja oka (nistagmus)
- Glavobolja
- Dehidracija
- Žeđ za toplog vremena

Ostale nuspojave koje mogu nastati kod primjene antikolinergika, ali čija učestalost s glikopironijem nije poznata
- alergijska reakcija (osip, svrbež, crveni ispupčeni osip popraćen svrbežom (koprivnjača), otežano disanje ili gutanje, omaglica)
- teška alergijska reakcija (angioedem); znakovi uključuju oticanje, pretežno jezika, usana, lica ili grla
- nemir; prekomjerna aktivnost; kratkotrajnost pažnje; frustracija; promjene raspoloženja; ispadi bijesa ili pretjerane reakcije; pretjerana osjetljivost; ozbiljnost ili tuga; česte epizode plača; plašljivost
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)
- povišeni očni tlak (koji može uzrokovati glaukom); fotofobija (osjetljivost na svjetlo); suhoća očiju
- usporeni otkucaji srca nakon čega slijede ubrzani otkucaji srca; osjećaj lupanja srca i nepravilni otkucaji srca
- upala i oticanje sinusa (sinusitis)
- mučnina
- suha koža
- smanjena mogućnost znojenja, što može uzrokovati vrućicu i toplinski udar
- hitna potreba za mokrenjem

Nuspojave je ponekad teško prepoznati u bolesnika s neurološkim poremećajima, koji vam ne mogu reći kako se osjećaju.

Ako smatrate da je nakon povećanja doze došlo do problematične nuspojave, smanjite dozu na prethodno primjenjivanu manju dozu i obratite se liječniku.

Obavijestite liječnika o svakoj promjeni u ponašanju i ostalim promjenama koje uočite kod djeteta.

Prijavljivanje nuspojava
Ako u djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.
Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sialanar

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Lijek se mora iskoristiti u roku od 2 mjeseca od prvog otvaranja boce.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte primjenjivati Sialanar ako je pakiranje otvarano ili oštećeno.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sialanar sadrži
Djelatna tvar je glikopironij.
Jedan ml otopine sadrži 400 mikrograma glikopironijevog bromida, što odgovara 320 mikrograma glikopironija.
Drugi sastojci su natrijev benzoat (E211) (vidjeti dio 2 „Sialanar sadrži natrij i sol benzoatne kiseline"), aroma maline (koja sadrži propilenglikol E1520), sukraloza (E955), citratna kiselina (E330) i pročišćena voda.

Kako Sialanar izgleda i sadržaj pakiranja
Oralna otopina Sialanar bistra je bezbojna tekućina. Dolazi u staklenoj boci jantarne boje od 60 ml ili 250 ml, u kartonskoj kutiji. Svaka kutija sadrži jednu bocu, jednu štrcaljku za usta od 8 ml i jedan nastavak za bocu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irska

Proizvođač
Centre Spécialités Pharmaceutiques (CSP),
Z.A.C. des Suzots,
35 rue de la Chapelle,
63450 Saint Amant Tallende,
Francuska

Unither Liquid Manufacturing,
1-3 Allée de la Neste,
Z.I. d'en Sigal,
31770 Colomiers,

Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.