PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sialanar 320 mikrogramov/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 320 mikrogramov glikopironija v obliki 400 mikrogramov glikopironijevega bromida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter vsebuje 2,3 mg natrijevega benzoata (E211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina
Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje hude sialoreje (kroničnega patološkega slinjenja) pri otrocih in mladostnikih, starih 3 leta ali več, s kroničnimi nevrološkimi motnjami.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Sialanar mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pediatričnih bolnikov z nevrološkimi motnjami.

Odmerjanje

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti pri dolgoročni uporabi zdravila Sialanar se priporoča njegova kratkoročna uporaba s prekinitvami (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija – otroci in mladostniki, stari 3 leta ali več
Odmerjanje glikopironija je odvisno od telesne mase otroka. Začnite z odmerkom približno 12,8 mikrograma/kg (kar ustreza odmerku 16 mikrogramov/kg glikopironijevega bromida) trikrat na dan, odmerke pa povečajte vsakih sedem dni, kot je prikazano v preglednici 1 spodaj. Titriranje odmerka je treba nadaljevati, dokler se učinkovitost ne uravnovesi z neželenimi učinki, in po potrebi prilagoditi navzgor ali navzdol do največjega posamičnega odmerka glikopironija 64 mikrogramov/kg telesne mase ali 6 ml (1,9 mg glikopironija, kar ustreza 2,4 mg glikopironijevega bromida) trikrat na dan, kar koli je manj. Titriranje odmerka je treba izvajati v sodelovanju s skrbnikom, da se ocenijo učinkovitost in neželeni učinki, dokler se ne določi sprejemljiv vzdrževalni odmerek.

Neželeni učinki se lahko zmanjšajo tako, da se uporabi najnižji učinkovit odmerek, ki je potreben za nadzor simptomov. Pomembno je, da skrbnik pred uporabo preveri količino odmerka v brizgi. Največja količina najvišjega odmerka znaša 6 ml. Če se pri povečanju odmerka pojavi znan antiholinergičen neželeni učinek, je treba odmerek zmanjšati na prejšnji nižji odmerek in spremljati dogajanje (glejte poglavje 4.4). Če neželeni učinek ne izgine, je treba prenehati z zdravljenjem. V primeru zaprtosti, zastajanja urina ali pljučnice (glejte poglavje 4.8) je treba prekiniti zdravljenje in se posvetovati z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo.

Mlajši otroci so lahko dovzetnejši za neželene učinke, kar je treba upoštevati pri morebitnem prilagajanju odmerkov.
Po obdobju titriranja odmerka morate skupaj s skrbnikom na vsaj vsake tri mesece spremljati otrokovo sialorejo, da ocenite postopne spremembe učinkovitosti in/ali prenašanja, in odmerek ustrezno prilagoditi.

V preglednici 1 je prikazan odmerek v ml raztopine, ki se uporabi za vsak razpon telesne mase ob posameznem zvečanju odmerka.

Preglednica 1. Preglednica za odmerjanje zdravila pri otrocih in mladostnikih z normalno ledvično funkcijo

Telesna masa	**Raven odmerka 1**	**Raven odmerka 2**	**Raven odmerka 3**	**Raven odmerka 4**	**Raven odmerka 5**
kg	**(~12,8 µg/kg)** [1]	**(~25,6 µg/kg)** [1]	**(~38,4 µg/kg)** [1]	**(~51,2 µg/kg)** [1]	**(~64 µg/kg)** [1]
	ml	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
23-27	1	2	3	4	5*
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6*
38-42	1,6	3,2	4,8	6*	6
43-47	1,8	3,6	5,4	6*	6
≥48	2	4	6*	6	6

[1] pomeni µg/kg glikopironija.
* Največji posamični odmerek pri tem razponu telesne mase.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (otroci, mlajši od 3 let)
Varnost in učinkovitost glikopironijevega bromida pri otrocih od rojstva do < 3 leta še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Odrasla populacija
Zdravilo Sialanar je indicirano le pri pediatrični populaciji. Ne obstaja veliko dokazov iz kliničnih preskušanj o uporabi glikopironija pri odrasli populaciji s patološkim slinjenjem.

Starejši
Zdravilo Sialanar je indicirano le pri pediatrični populaciji. Razpolovna doba izločanja starejših je daljša, očistek zdravila pa manjši, poleg tega pa ni veliko podatkov o dokazani učinkovitosti zdravila pri kratkoročni uporabi. Zato se zdravilo Sialanar ne sme uporabljati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Okvara jeter
Klinične študije niso bile opravljene pri bolnikih z okvaro jeter. Glikopironij se iz sistemskega krvnega obtoka očisti zlasti z izločanjem skozi ledvice, okvara jeter pa naj ne bi povzročila klinično pomembnega zvečanja sistemske izpostavljenosti glikopironiju.

Okvara ledvic
Odmerke zmanjšati za 30 % pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic
(eGFR < 90 – ≥ 30 ml/min/1,73m^2) (glejte preglednico 2). To zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2), vključno s tistimi s končno ledvično boleznijo, ki potrebujejo dializo (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 2. Preglednica za odmerjanje zdravila pri otrocih in mladostnikih z blago do zmerno okvaro ledvic

Telesna masa	Raven odmerka 1	Raven odmerka 2	Raven odmerka 3	Raven odmerka 4	Raven odmerka 5
kg	**(~8,8 µg/kg)** [1]	**(~17,6 µg/kg)** [1]	**(~27,2 µg/kg)** [1]	**(~36 µg/kg)** [1]	**(~44,8 µg/kg)** [1]
	ml	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
13-17	0,4	0,8	1,2	1,7	2,1*
18-22	0,6	1,1	1,7	2,2	2,8*
23-27	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5*
28-32	0,8	1,7	2,5	3,4	4,2*
33-37	1	2	2,9	3,9	4,2*
38-42	1,1	2,2	3,4	4,2*	4,2
43-47	1,2	2,5	3,8	4,2*	4,2
≥48	1,4	2,8	4,2*	4,2	4,2

[1] pomeni µg/kg glikopironija.
* Največji posamični odmerek pri tem razponu telesne mase.

Način uporabe

Samo za peroralno uporabo.

Pri jemanju zdravila s hrano je sistemska izpostavljenost zdravilu bistveno manjša (glejte poglavje 5.2). Zdravilo je treba vzeti vsaj eno uro pred obrokom ali dve uri po njem oziroma ob enakem času glede na zaužito hrano. Izogibati se je treba hrani z visoko vsebnostjo maščob. Če je treba zaradi posebnih otrokovih potreb zdravilo jemati s hrano, je treba zdravilo dosledno jemati med obrokom.

Nastavek za brizgo vstavite v vrat steklenice. Konec brizge za peroralno odmerjanje vstavite v nastavek za brizgo in jo dobro pritrdite. Steklenico obrnite na glavo. Previdno povlecite bat na pravilno raven (za pravilen odmerek glejte preglednici 1 in 2). Steklenico postavite z vratom navzgor. Odstranite brizgo za peroralno odmerjanje. Brizgo za peroralno odmerjanje vstavite v otrokova usta in počasi pritisnite bat, da boste previdno odmerili zdravilo. Če otrok vzame zdravilo prek sonde za hranjenje, sondo po dajanju zdravila sperite z 10 ml vode.

Brizgo za peroralno odmerjanje je treba po vsaki uporabi previdno sprati s toplo vodo in jo pustiti, da se posuši (tj. trikrat na dan). Ne uporabljajte pomivalnega stroja.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

Glavkom.

Zastajanje urina.

Huda okvara ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73m^2), vključno s končno ledvično odpovedjo, pri kateri je potrebna dializa.

Pretekle črevesne zapore, ulcerozni kolitis, paralitični ileus, pilorična stenoza in miastenija gravis.

Sočasno zdravljenje s peroralnim odmerkom kalijevega klorida v trdi farmacevtski obliki in antiholinergiki (glejte poglavje 4.5).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Antiholinergični učinki

Antiholinergični učinki, kot so zastajanje urina, zaprtost in pregrevanje zaradi zaviranja potenja, so lahko odvisni od odmerka in jih je težko oceniti pri invalidnem otroku. Zdravniki in skrbniki jih morajo spremljati ter pri tem upoštevati naslednja navodila za njihovo obvladovanje:

Skrbnik mora prekiniti zdravljenje in se posvetovati z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo, v primeru:
- zaprtosti,
- zastajanja urina,
- pljučnice,
- alergijske reakcije,
- pireksije,
- zelo vročega vremena,
- vedenjskih sprememb.

Zdravnik bo ocenil učinke in sprejel odločitev, ali je treba prenehati z zdravljenjem ali naj se zdravljenje nadaljuje z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Pomanjkanje podatkov o varnosti pri dolgoročni uporabi zdravila

Podatki o varnosti niso na voljo za zdravljenje, daljše od 24 tednov. Zaradi omejenih razpoložljivih podatkov o varnosti pri dolgoročni uporabi zdravila in negotovosti glede potencialne rakotvornosti mora biti celotno zdravljenje čim krajše. Če je potrebno stalno zdravljenje (npr. pri paliativni oskrbi) ali če se zdravljenje ponovi po prekinitvi (npr. pri nepaliativni oskrbi za zdravljenje kronične bolezni), je treba v vsakem primeru posebej skrbno proučiti koristi in tveganja, zdravljenje pa skrbno spremljati.

Blaga do zmerna sialoreja

Zaradi majhne verjetnosti, da bo zdravilo koristno, in znanega profila neželenih učinkov se zdravilo ne sme uporabljati pri otrocih z blago do zmerno sialorejo.

Srčne bolezni

Glikopironij je treba previdno uporabljati pri bolnikih z akutnim srčnim infarktom, visokim krvnim tlakom, koronarno arterijsko boleznijo, srčnimi aritmijami in boleznimi, za katere je značilna tahikardija (vključno s tirotoksikozo, srčnim popuščanjem in operacijo srca), zaradi morebitnega zvečanja srčnega utripa in krvnega tlaka ter motenj srčnega ritma, ki lahko nastanejo zaradi uporabe zdravila (glejte poglavje 4.8). Skrbnik mora izmeriti hitrost srčnega utripa, če se otrok ne počuti dobro, in sporočiti zelo hiter ali zelo počasen srčni utrip.

Bolezni prebavil

Antimuskarinska zdravila, kot je glikopironij, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z gastroezofagealnim refluksom, obstoječo zaprtostjo in drisko.

Zobne bolezni

Ker se lahko zaradi manjšega slinjenja poveča tveganje bolezni ustne votline in parodontalnih bolezni, je pomembno, da se zagotovijo ustrezna dnevna zobna higiena bolnikov in redni zobozdravniški pregledi.

Bolezni dihal

Glikopironij lahko povzroči zgoščevanje izločkov, kar lahko poveča tveganje okužbe dihal in pljučnice (glejte poglavje 4.8). V primeru pljučnice je treba prenehati z zdravljenjem z glikopironijem.

Neželeni učinki na centralni živčni sistem

Pri kliničnem preskušanju so se pojavili pogostejši učinki na centralni živčni sistem, vključno z razdražljivostjo, zaspanostjo, nemirom, prekomerno aktivnostjo, majhno sposobnostjo koncentracije, nezadovoljstvom, spremembami razpoloženja, napadi jeze ali vzkipljivostjo, preobčutljivostjo, resnostjo ali žalostjo, pogostim jokom in plašnostjo (glejte poglavje 4.8). Vedenjske spremembe je treba spremljati.
Zaradi kvaternega naboja je zmožnost glikopironija, da predre krvno-možgansko pregrado, omejena, vendar obseg prodora ni znan. Paziti je treba pri uporabi zdravila pri otrocih s poškodovano krvno-možgansko pregrado, npr. z intraventrikularnim šantom, možganskim tumorjem ali encefalitisom.

Otroci, mlajši od 3 let

Uporaba zdravila Sialanar se odsvetuje pri otrocih, mlajših od 3 let, saj ni veliko podatkov o učinkovitosti in varnosti glikopironija pri tej starostni skupini.

Pomožna snov z znanim učinkom

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na največji odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Natrijev benzoat
To zdravilo v vsakem mililiter vsebuje 2,3 mg natrijevega benzoata (E211).

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Pediatrična populacija

Za pediatrično starostno skupino so na voljo le omejeni podatki o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili.
Za medsebojno delovanje glikopironija z drugimi zdravili so na voljo naslednje informacije.

Kontraindikacije pri sočasni uporabi drugih zdravil (glejte poglavje 4.3):

Peroralni odmerek kalijevega klorida v trdni farmacevtski obliki
Glikopironij lahko poveča tveganje poškodb zgornjega dela prebavil, ki so povezane s peroralno obliko kalijevega klorida v trdi farmacevtski obliki, zaradi daljšega prehoda skozi prebavila, pri čemer se ustvari visoka lokalna koncentracija kalijevih ionov. Opažena je bila povezava s krvavenjem v zgornjem delu prebavil in ulceracijo tankega črevesa, stenozo, perforacijo ter črevesno zaporo.

Antiholinergiki
Sočasna uporaba z antiholinergiki lahko poveča tveganje pojava antiholinergičnih neželenih učinkov. Antiholinergiki lahko upočasnijo absorpcijo drugih peroralnih antiholinergikov in tudi povečajo tveganje pojava antiholinergičnih neželenih učinkov.

Previdna sočasna uporaba z drugimi zdravili

Spazmolitiki
Glikopironij lahko poslabša farmakološki učinek prokinetičnih učinkovin, kot sta na primer domperidon in metoklopramid.

Topiramat
Glikopironij lahko poveča učinke premajhnega potenja in hipertermije, povezane z uporabo topiramata, zlasti pri pediatričnih bolnikih.

Sedativni antihistaminiki
Sedativni antihistaminiki imajo lahko aditivne antiholinergične učinke. Po potrebi zmanjšajte odmerek antiholinergika in/ali antihistaminika.

Nevroleptiki/antipsihotiki
Učinki učinkovin, kot so na primer fenotiazini, klozapin in haloperidol, so lahko večji. Po potrebi zmanjšajte odmerek antiholinergika in/ali nevroleptika/antipsihotika.

Mišični relaksanti
Uporaba antiholinergikov po uporabi botulinskega toksina lahko poslabša sistemske antiholinergične učinke.

Triciklični antidepresivi in zaviralci monoaminooksidaze (MAOI)
Triciklični antidepresivi in zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) imajo lahko aditivne antiholinergične učinke. Po potrebi zmanjšajte odmerek antiholinergika in/ali tricikličnega antidepresiva in zaviralca monoaminooksidaze.

Opioidi
Učinkovine, kot sta na primer petidin in kodein, lahko povzročijo aditivne neželene učinke na centralni živčni sistem in prebavila ter povečajo tveganje hude zaprtosti ali paralitičnega ileusa in depresije centralnega živčnega sistema. Če se sočasni uporabi zdravila z drugimi zdravili ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati, če kažejo znake morebitne prekomerne ali daljše depresije centralnega živčnega sistema in zaprtja.

Kortikosteroidi
Uporaba steroidov lahko povzroči glavkom pri topikalni uporabi, vdihavanju, peroralni ali intravenski uporabi steroidov. Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili se lahko poviša očesni tlak prek odprtega ali zaprtega zakotja.

Drugo
Zdravila z antiholinergičnimi lastnostmi (npr. antihistaminiki in antidepresivi) lahko povzročijo kumulativne parasimpatolitske učinke, vključno s suhimi usti, zastajanjem urina, zaprtostjo in zmedenostjo, ter povečajo tveganje sindroma zastrupitve z antiholinergiki.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi naj pred zdravljenjem začnejo uporabljati učinkovito kontracepcijo, kadar je to potrebno.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Sialanar pri nosečnicah ni. Ocena reproduktivnih opazovanih dogodkov za glikopironij je omejena (glejte poglavje 5.3). Uporaba glikopironija med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Varnost zdravila ob dojenju ni bila dokazana. Uporaba ob dojenju je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila Sialanar na plodnost moških ali žensk. Pri proučevanju plodnosti pri podganah, pri katerih se je uporabil glikopironij, je bila ugotovljena manjša stopnja spočetja in večja umrljivost pri odstavitvi. Ni dovolj javno dostopnih podatkov za ustrezno oceno učinkov na reproduktivni sistem pri mladih odraslih (glejte poglavje 5.3).

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sialanar ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Antiholinergični učinki glikopironija lahko povzročijo zamegljen vid, omotico in druge učinke, ki lahko zmanjšajo bolnikovo sposobnost opravljanja zahtevnih nalog, kot so vožnja, kolesarjenje in upravljanje strojev. Neželeni učinki se v večjem obsegu pojavljajo pri višjih odmerkih.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so pri uporabi glikopironija pogosti zaradi njegovih znanih farmakodinamičnih antiholinergičnih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki so suha usta (11 %), zaprtost (20 %), driska (18 %), bruhanje (18 %) zastajanje urina (15 %), vročinski oblivi (11 %) in zamašen nos (11 %). Neželeni učinki so pogostejši pri večjih odmerkih in daljši uporabi.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki iz literature za klinična preskušanja, pri katerih je bil glikopironij uporabljen za sialorejo pri pediatrični populaciji (med drugim pri dveh s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, nekontrolirani študiji o varnosti zdravila, pri kateri se je proučevala šestmesečna uporaba glikopironija, in treh podpornih študijah s podatki o neželenih učinkih pri ciljni populaciji), so navedeni po organskih sistemih po MedDRA (preglednica 3). V vsakem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni prvi. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega je pogostnost vsakega neželenega učinka opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3. Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki	**Pogostnost**
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužbe zgornjih dihal	pogosti
pljučnica	pogosti
okužbe sečil	pogosti
Psihiatrične motnje	
razdražljivost	zelo pogosti
vznemirjenost	pogosti
zaspanost	pogosti
nemir	neznana
prekomerna aktivnost	neznana
majhna sposobnost koncentracije	neznana
nezadovoljstvo	neznana
spremembe razpoloženja	neznana
izbruh jeze	neznana
občasna vzkipljivost	neznana
občutljivost, sramežljivost, socialni umik pri otrocih ali mladostnikih	neznana

Neželeni učinki	Pogostnost
žalost	neznana
jok	neznana
strah	neznana
Bolezni živčevja	
glavobol	občasni
nespečnost	neznana
Očesne bolezni	
midriaza	občasni
nistagmus	občasni
glavkom zaprtega zakotja	neznana
fotofobija	neznana
suhe oči	neznana
Srčne bolezni	
vročinski oblivi	zelo pogosti
prehodna bradikardija	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zamašen nos	zelo pogosti
epistaksa	pogosti
manjše izločanje bronhialne sluzi	zelo pogosti
vnetje sinusov	neznana
Bolezni prebavil	
suha usta	zelo pogosti
zaprtje	zelo pogosti
driska	zelo pogosti
bruhanje	zelo pogosti
ustni zadah	občasni
kandidoza požiralnika	občasni
motnje v delovanju prebavil	občasni
psevdoobstrukcija	občasni
navzea	neznana
Bolezni kože in podkožja	
izpuščaj	pogosti
suha koža	neznana
zaviranje potenja	neznana
Bolezni sečil	
zastajanje urina	zelo pogosti
potreba po uriniranju	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pireksija	pogosti
dehidracija	občasni
žeja v vročem vremenu	občasni
angioedem	neznana
alergijska reakcija	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

Zastajanje urina
Zastajanje urina je znan neželeni učinek, povezan z antiholinergiki (15 %). Zdravljenje z glikopironijem je treba ustaviti, dokler težave z zastajanjem urina ne izginejo.

Pljučnica
Pljučnica je znan neželeni učinek, povezan z antiholinergiki (7,9 %). Zdravljenje z glikopironijem je treba ustaviti, dokler težave s pljučnico ne izginejo.

Zaprtje
Zaprtje je znan neželeni učinek, povezan z antiholinergiki (30 %). Zdravljenje z glikopironijem je treba ustaviti, dokler težave z zaprtjem ne izginejo.

Centralni živčni sistem
Čeprav je zmožnost glikopironija, da preide krvno-možgansko pregrado, omejena, so se pri kliničnih preskušanjih pojavili pogostejši učinki na centralni živčni sistem (23 %). O takih učinkih se je treba pogovoriti s skrbnikom med pregledi zdravljenja in po potrebi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4).

Srčne bolezni
Znano je, da glikopironij vpliva na srčni utrip in krvni tlak pri odmerkih, ki se uporabljajo med anestezijo, čeprav klinična preskušanja pri otrocih s kroničnim slinjenjem niso pokazala tega učinka. Pri ocenjevanju prenašanja je treba upoštevati učinek na kardiovaskularni sistem (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9. Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje glikopironija lahko povzroči antiholinergični sindrom, ki nastane zaradi zaviranja holinergičnega živčnega prenosa pri muskarinskih receptorjih. Klinične manifestacije povzročajo učinki na centralni živčni sistem, učinki na periferni živčni sistem ali oboje. Pogoste manifestacije so med drugim vročinski oblivi, suha koža in sluznice, midriaza z manjšim prilagajanjem ciliarne mišice, spremenjeno duševno stanje in vročina. Druge manifestacije so sinusna tahikardija, zmanjšanje črevesnih zvokov, funkcionalni ileus, zastajanje urina, visok krvni tlak, tresavica in mioklonično trzanje.

Obvladovanje

Bolnike z antiholinergično toksičnostjo je treba peljati na najbližjo urgenco z napredno opremo za oživljanje. Dekontaminacija prebavil pred hospitalizacijo z aktivnim ogljem se odsvetuje zaradi možnosti somnolence in napadov ter posledičnega tveganja aspiracije pljuč. V bolnišnici se lahko uporabi aktivno oglje, če se lahko ustrezno zavarujejo dihalne poti bolnika. Pri tahiaritmiji z dodatnimi hemodinamskimi težavami, trdovratnih napadih, hudi razdraženosti ali psihozi se priporoča uporaba fizostigmin salicilata.

Posvetovati se je treba z bolniki in/ali starši/skrbniki, da se vedno zagotovi pravilno odmerjanje in preprečijo škodljive posledice antiholinergičnih učinkov glikopironija, ki so povezani z napačnim ali prevelikim odmerjanjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za funkcionalne bolezni prebavil, sintetični antiholinergiki, kvaterne amonijeve spojine, oznaka ATC: A03AB02.

Mehanizem delovanja

Glikopironij je kvaterno amonijevo antimuskarinsko zdravilo s perifernimi učinki, ki so podobni učinkom atropina.

Antimuskarinska zdravila so kompetitivni zaviralci delovanja acetilholina na muskarinske receptorje avtonomnih efektorjev, ki so oživčeni s parasimpatičnimi (holinergičnimi postganglijskimi) živci. Zavirajo tudi delovanje acetilholina, kjer gladke mišice niso oživčene s holinergičnimi živci.

Farmakodinamični učinki

Na slinjenje večinoma vpliva parasimpatična oživčenost žlez slinavk. Glikopironij kompetitivno zavira holinergične muskarinske receptorje v žlezah slinavkah in drugem perifernem tkivu, s čimer posredno zmanjšuje slinjenje. Glikopironij ima majhen učinek na holinergične dražljaje na nikotinske acetilholinske receptorje, na strukture, oživčene s holinergičnimi postganglijskimi nevroni, in na gladke mišice, ki se odzivajo na acetilholin, vendar niso oživčene s holinergičnimi živci.

Periferni antimuskarinski učinki, ki nastanejo pri večjih odmerkih, so manjše izločanje iz žlez slinavk, bronhijev in znojnic, razširitev zenic (midriaza) in paraliza ciliarne mišice, hitrejši srčni utrip, zaviranje uriniranja in zmanjšanje tonusa prebavil ter zaviranje izločanja želodčne kisline.
Podatki o učinkovitosti iz s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj so vključevali bolnike, ki so zdravilo uporabljali osem tednov. Ni podatkov iz kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom ali primerjalnim zdravilom, za zdravljenje, daljše od osmih tednov.

Klinična učinkovitost in varnost

Zeller idr. (2012a) so ocenili učinkovitost peroralne raztopine glikopironijevega bromida (1 mg/5 ml) pri obvladovanju problematičnega slinjenja, povezanega s cerebralno paralizo in drugimi nevrološkimi motnjami. 38 bolnikov, starih od 3 do 23 let, ki so tehtali vsaj 27 funtov (12,2 kg) in so se zelo slinili (oblačila so bila vlažna od 5 do 7 dni na teden), je bilo naključno izbranih za osemtedensko zdravljenje z glikopironijem (n = 20) v odmerku 20–100 µg/kg (skupaj največ 3 mg) trikrat na dan ali ustreznim placebom (n = 18). Prvi štirje tedni so bili obdobje individualne titracije z določenimi koraki, ki so bili odvisni od odziva, sledilo pa jim je štiritedensko vzdrževalno zdravljenje. Končni cilj primarne učinkovitosti je bila stopnja odziva, opredeljena kot odstotek, ki je prikazoval izboljšanje v višini treh točk ali več po prilagojeni lestvici slinjenja *Teacher's Drooling Scale* (mTDS). Populacija za primarno analizo je bila revidirana tako, da so jo sestavljali le bolniki, stari od 3 do 16 let, pri kateri je bilo 19 bolnikov v skupini, ki je uporabljala peroralno raztopino glikopirolata, 17 bolnikov pa je bilo v kontrolni skupini. Stopnja odziva je bila opredeljena kot izboljšanje v višini vsaj treh točk po prilagojeni lestvici slinjenja *Teacher's Drooling Scale* (mTDS).

Stopnja odziva po 8 tednih	**Izboljšanje v višini vsaj treh točk po mTDS**	**Povprečno izboljšanje po mTDS**
Glikopironij	14 od 19 bolnikov (73,7 %)	3,94 točke (SD: 1,95, 95 %, CI: 2,97–4,91)
Placebo	3 od 17 bolnikov (17,6 %)	0,71 točke (SD: 2,14, 95 %, CI: –0,43–1,84)
P-vrednost	p = 0,0011	p < 0,0001

Poleg tega je 84 % zdravnikov in 100 % staršev/negovalcev menilo, da je glikopirolat koristen, medtem ko je bilo pri placebu tega mnenja 41 % zdravnikov in 56 % staršev/skrbnikov ($p \leq 0,014$). Najpogostejši neželeni učinki, sporočeni med zdravljenjem (glikopirolat proti placebu), so bili suha usta, zaprtje, bruhanje in zamašen nos.

Varnost in učinkovitost glikopironija se je proučevala s 24-tedensko odprto študijo brez kontrolne skupine pri otrocih, starih od 3 do 18 let. V 24. tednu/pri zadnjem obisku je bilo pri 52,3 % (95-odstotni interval zaupanja 43,7–60,9) bolnikov (n = 130) doseženo zmanjšanje v višini vsaj treh točk

po mTDS glede na osnovo, zato so se obravnavali kot bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje s peroralno raztopino glikopirolata. Profil varnosti je bil skladen s profilom pri antiholinergikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka razpoložljivost glikopironija je bila v primerjavi z enim peroralnim odmerkom 50 µg/kg in enim intravenskim odmerkom 5 µg/kg pri otrocih, starih od 7 do 14 let (n = 6), med intraokularno operacijo nizka in je znašala približno 3 % (razpon 1,3–13,3 %) zaradi nizke topnosti zdravila v lipidih. Podatki iz redkih vzorčenj za analizo farmakokinetike pri otrocih kažejo, da je farmakokinetika sorazmerna z odmerkom.

Biološka razpoložljivost peroralnega glikopironija pri otrocih je bila med biološko razpoložljivostjo pri odraslih, ko niso bili tešči in ko so bili tešči.

Porazdelitev

Pri odraslih je bila porazdelitev glikopironija po enem intravenskem odmerku 6 µg/kg hitra, razpolovna doba porazdelitve pa je znašala 2,2 ± 1,3 minute. Po uporabi s ^{3}H označenega glikopironija je v petih minutah iz plazme izginilo več kot 90 % radioaktivnega označevalca in v 30 minutah je izginil skoraj v celoti, kar kaže na hitro porazdelitev. Analize farmakokinetičnih podatkov populacije pri zdravih odraslih in otrocih z zmernim do hudim slinjenjem, povezanim s cerebralno paralizo, ki so prejeli glikopironij (pot uporabe in odmerki niso bili določeni), niso pokazale linearne farmakokinetike zdravila.

Volumen porazdelitve, tj. 0,64 ± 0,29 l/kg pri odraslih, je podoben volumnu porazdelitve celotne količine vode v telesu. Volumen porazdelitve je nekoliko višji pri pediatrični populaciji, saj znaša med 1,31 l/kg in 1,83 l/kg.

Farmakokinetika glikopironija je pokazala, da je pri otrocih v starostni skupini od 0,19 do 14 let, pri katerih je bil uporabljen enkraten intravenski odmerek 5 µg/kg, pravzaprav neodvisna od starosti. Pri večini pediatričnih bolnikov je glikopironij v plazmi glede na grafe vzorcev in vedenja skozi čas pokazal krivuljo s tremi eksponenti, pri odraslih pa običajno pokaže krivuljo z dvema eksponentoma. Majhne spremembe v volumnu porazdelitve (V_{ss}) in očistku (Cl) so bile opažene pri otrocih, starih od 1 do 3 let, kar je povzročilo statistično bistveno krajšo razpolovno dobo izločanja ($t_{½, z}$) kot pri mlajših (otroci, mlajši od 1 leta, p = 0,037) ali starejših (otroci, starejši od 3 let, p = 0,042) skupinah.

Pri študiji pri zdravih odraslih je pri enem odmerku zdravila glikopironijev bromid v višini 2.000 µg območje pod krivuljo (AUC) znašalo 2,39 µg.h/l (tešči). Po intravenskem odmerku glikopironija 6 µg/kg je bil opažen $AUC_{0\text{-}6\,h}$ v višini 8,64 µg.h/l.

Na podlagi teoretičnih fizikalno-kemijskih lastnosti bi se od kvaterne amonijeve spojine glikopironija pričakovala nizka centralna biološka razpoložljivost. Po intravenskem odmerku 6–8 µg/kg glikopironij ni bil zaznan v cerebrospinalni tekočini kirurških bolnikov pod anestezijo ali bolnikov, pri katerih se opravi carski rez. Pri pediatrični populaciji ima intravenski odmerek glikopironija v višini 5 µg/kg nizko centralno biološko razpoložljivost, razen v primeru poškodovane krvno-možganske pregrade (npr. okužba šanta).

Izločanje

Primarna pot izločanja glikopironija je izločanje skozi ledvice kot večinoma nespremenjeno zdravilo. Približno 65 % intravenskega odmerka se izloči skozi ledvice v prvih 24 urah. Majhen delež (~5 %) se izloči v žolču.

Zdi se, da je razpolovna doba izločanja glikopironija odvisna od poti uporabe, saj je znašala 0,83 ± 0,27 ure po intravenski uporabi, 75 minut po intramuskularni uporabi in v razponu 2,5–4 ure po peroralni uporabi (raztopina), čeprav se je tudi ta zelo razlikovala. Ti razpolovni dobi, zlasti doba za peroralno uporabo, sta daljši kot razpolovna doba za intravensko uporabo, kar verjetno odraža zapleteno absorpcijo in porazdelitev glikopironija po vsaki poti. Možno je, da daljša absorpcija po peroralni uporabi povzroči, da je izločanje hitrejše od absorpcije (tj. flip-flop učinek, za katerega je značilno, da je Ka < Ke).

Skupni očistek zdravila iz telesa po intravenskem odmerku je razmeroma visok in znaša od 0,54 ± 0,14 l/h/kg do 1,14 ± 0,31 l/h/kg. Ker to presega hitrost glomerulne filtracije in ker se zdi, da se več kot 50 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom, je verjetno, da izločanje glikopironija skozi ledvice vključuje tako glomerulno filtracijo kot izločanje skozi proksimalne tubule osnovnega mehanizma za izločanje.

Pri odraslih bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic (GFR ≥ 30ml/min/1,73m^2) je bilo opaženo 1,4-kratno povprečno povečanje skupne sistemske izpostavljenosti (AUC_{last}), pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo pa 2,2-kratno povečanje (ocenjeni GFR <30 ml/min/1,73m^2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je treba odmerek zmanjšati za 30 % (glejte preglednico 2). Uporaba glikopironija je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Drugi podatki

Izhodiščne značilnosti
Izhodiščne značilnosti (starost, telesna masa, spol in rasa) ne vplivajo na farmakokinetiko glikopironija.

Motnje delovanja jeter
Motnje delovanja jeter ne bi smele vplivati na farmakokinetiko glikopironija, saj se večina zdravila izloči skozi ledvice.

Hrana
Pri jemanju zdravila s hrano je sistemska izpostavljenost glikopironiju bistveno manjša (glejte poglavje 4.2).

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, vključno s študijami genotoksičnosti ali kancerogenosti, niso bili pridobljeni za zdravilo Sialanar.
Omejeni predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ali toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost enkratnega odmerka glikopironija je bila preskušena s številnimi preskušanji, vendar so na voljo le omejeni podrobni podatki o preskusih. Po peroralni uporabi so bile opažene visoke vrednosti LD_{50} v višini 550 mg/kg pri miših in višje od 1.000 mg/kg pri podganah. Pri podganah so bili pri višjih odmerkih (1.500–2.000 mg/kg) pred smrtjo zaradi respiratorne odpovedi opaženi tremorji, klonične in tonične konvulzije ter težko dihanje.

Kronična peroralna uporaba glikopironija pri psih po odmerkih 4, 16 in 64 mg/kg, ki je trajala do 27 tednov, je povzročila midriazo, paralizo ciliarne mišice, kserostomijo, bruhanje, občasno solzenje, pordele oči in rinorejo.

Varnostnih mej ni mogoče ekstrapolirati na pediatrično populacijo, ker niso na voljo podatki o izpostavljenosti iz toksikoloških študij s ponavljajočim odmerkom in ker niso bile izvedene študije uporabe glikopironija pri mladih živalih.

Podatki o reproduktivnih opozovanih dogodkih za glikopironij so zelo omejeni. Pri samicah podgan, pri katerih se je uporabil glikopironij, je bilo opaženo zmanjšanje rumenih telesc. Pri samcih podgan

niso bili opaženi učinki na plodnost. Pri proučevanju plodnosti pri podganah, pri katerih se je uporabil glikopironij, je bila ugotovljena manjša stopnja spočetja in večja umrljivost pri odstavitvi. Ni jasno, kako pomembne so predklinične ugotovitve za ljudi, zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi zdravila pri ljudeh pa je uporaba glikopironija kontraindicirana pri nosečnicah. Ni dovolj javno dostopnih podatkov za ustrezno oceno učinkov na reproduktivni sistem pri mlajših polnoletnih osebah in ni bilo ugotovljeno, ali je uporaba zdravila v nosečnosti pri ljudeh varna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

natrijev benzoat (E211)
aroma maline (vsebuje propilenglikol E1520)
sukraloza (E955)
citronska kislina (E330)
prečiščena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3. Rok uporabnosti

3 leti

2 mesecev po prvem odprtju

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica jantarne barve z za otroke varno zaporko in zaščito pred odpiranjem, iz polietilena visoke gostote z vložkom iz ekspandiranega polietilena nizke gostote. Steklenička vsebuje 60 ml ali 250 ml peroralne raztopine.

Pakiranje vsebuje eno steklenico, eno 8-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje iz polietilena nizke gostote (z 0,1-mililitrskimi oznakami) in nastavek za brizgo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 17. junij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portugalska

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila Sialanar na trg v posamezni državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Cilji programa so:

- zagotoviti informacije o uporabi zdravila Sialanar, zlasti o uporabi pravilnega predpisanega odmerka, času uporabe pred obroki, izogibanju uporabe zdravila Sialanar pri obrokih z visoko vsebnostjo maščob, uporabi brizge za peroralno odmerjanje in potrebi po izpolnitvi preglednice o dajanju zdravila na koncu opozorilne kartice za skrbnika, da se ga opomni, da mora otroku dati pravilen odmerek;

- zagotoviti informacije o obvladovanju in zmanjševanju antiholinergičnih učinkov, zlasti o ravnanju pri zaprtosti, zastajanju urina, pljučnici, tveganju pregrevanja, učinkih na centralni živčni sistem ali prevelikem odmerjanju, ter o alergičnih reakcijah. Poleg tega mora biti v gradivu izpostavljeno, da je pri zdravljeni populaciji težko odkriti antiholinergične učinke in da je treba pri sumu neželenih reakcij odmerek zmanjšati na predhodni odmerek ter se posvetovati z zdravnikom. V gradivu bi moralo biti navedeno tudi, da se je treba izogibati izpostavljanju bolnika vročemu vremenu in pregrevanju, da obstaja tveganje nastanka kariesa zaradi manjšega slinjenja, da so potrebni redna zobna higiena in zobozdravniški pregledi ter da je treba redno preverjati srčni utrip.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Sialanar trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Sialanar, dostop ali prejmejo paket s sledečimi izobraževalnimi gradivi:

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- opombe o pomembnosti poročanja specifičnih neželenih učinkov, in sicer zastajanja urina, zaprtosti, pljučnice, alergijskih reakcij, zobnega kariesa, učinkov na kardiovaskularni sistem, učinkov na centralni živčni sistem in pregrevanja;
- kontrolni seznam za zdravnika, ki predpiše zdravilo, na katerem so navedena naslednja ključna sporočila:
  - informacije o uporabi zdravila Sialanar;
  - obvladovanje in zmanjševanje antiholinergičnih učinkov.

- Izobraževalno gradivo za bolnika mora vsebovati:
  - navodila za uporabo;
  - opozorilno kartico za skrbnika, kjer so navedena naslednja ključna sporočila:
    - informacije o uporabi zdravila Sialanar;
    - obvladovanje in zmanjševanje antiholinergičnih učinkov.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Sialanar 320 mikrogramov/ml peroralna raztopina
glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine vsebuje 320 mikrogramom glikopironija v obliki 400 mikrogramov glikopironijevega bromida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev benzoat (E211). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina
ena 60-mililitrska steklenička
ena 8-mililitrska brizga za peroralno odmerjanje
en nastavek za brizgo.
ena 250-mililitrska steklenička
ena 8-mililitrska brizga za peroralno odmerjanje
en nastavek za brizgo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju uporabite v 2 mesecih.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/16/1135/001 – 250 ml steklenička
EU/1/16/1135/002 – 60 ml steklenička

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sialanar
Peroralna raztopina

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
STEKLENICA

1. IME ZDRAVILA

Sialanar 320 mikrogramov/ml peroralna raztopina
glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine vsebuje 320 mikrogramom glikopironija v obliki 400 mikrogramov glikopironijevega bromida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev benzoat (E211). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina
60 ml
250 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po prvem odprtju uporabite v 2 mesecih.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/16/1135/001 – 250 ml steklenička
EU/1/16/1135/002 – 60 ml steklenička

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Sialanar 320 mikrogramov/ml peroralna raztopina
glikopironij

Preden otrok začne uporabljati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom vašega otroka.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sialanar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sialanar
3. Kako jemati zdravilo Sialanar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sialanar
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Sialanar in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sialanar vsebuje učinkovino glikopironij.
Glikopironij spada v skupino zdravil, ki so znana kot kvaterni amonijevi antiholinergiki, tj. snovi, ki preprečijo ali zmanjšajo prenos med živčnimi celicami. Zaradi tega manjšega prenosa se lahko deaktivirajo celice, ki proizvajajo slino.

Zdravilo Sialanar se uporablja za zdravljenje prekomernega izločanja sline (sialoreje) pri otrocih in mladostnikih, starih 3 leta ali več.

Sialoreja (prekomerno slinjenje) je pogost simptom pri mnogih živčnih in mišičnih boleznih. Večinoma nastane zaradi slabega nadzora obraznih mišic. Akutna sialoreja lahko nastane zaradi vnetja, okužb zoba ali okužb v ustni votlini.

Zdravilo Sialanar učinkuje na žleze slinavke, ki zmanjšajo izločanje sline.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sialanar

Otrok ali mladostnik ne sme uporabljati zdravila Sialanar:
- če je alergičen na glikopironij ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je noseč ali doji,
- če ima glavkom (zvišan tlak v očesu),
- če ne more v celoti izprazniti mehurja (zastajanje urina),
- v primeru hudega obolenja ledvic,
- v primeru zapore želodca (pilorična stenoza) ali črevesja, ki povzroča bruhanje,
- v primeru driske (pogosto odvajanje tekočega vodenega blata),
- v primeru ulceroznega kolitisa (vnetje črevesja),
- v primeru bolečin v trebuhu ali otekanja (paralitični ileus),
- v primeru miastenije gravis (mišična šibkost in utrujenost),

– če jemlje katero koli od naslednjih zdravil (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Sialanar):
  peroralni odmerek kalijevega klorida v obliki trde farmacevtske oblike,
  antiholinergiki.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Sialanar se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če ima vaš otrok:
- bolezen srca, srčno popuščanje, neenakomeren srčni utrip ali visok krvni tlak,
- bolezni prebavil (zaprtost, kronično zgago in prebavne motnje),
- visoko temperaturo (vročino),
- težave z normalnim potenjem,
- težave z ledvicami ali uriniranjem,
- nenormalno krvno-možgansko pregrado (plast celic, ki obkroža možgane).

Če niste prepričani, ali zgoraj navedeno velja za vašega otroka, se pred uporabo zdravila Sialanar posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Skrbnik mora prekiniti zdravljenje in se posvetovati z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo, v primeru:
- pljučnice,
- alergijske reakcije,
- zastajanja urina,
- vedenjskih sprememb,
- zaprtosti,
- zvišane telesne temperature.

Otroka ne izpostavljajte vročini ali zelo visokim temperaturam (vročemu vremenu, visoki sobni temperaturi), da preprečite pregrevanje in možnost vročinske kapi. Med vročim vremenom se posvetujte z otrokovim zdravnikom, da preverite, ali je treba odmerek zdravila Sialanar zmanjšati.

Zaradi manjšega slinjenja je lahko tveganje zobnih bolezni večje, zato vsak dan ščetkajte otrokove zobe in zagotovite redne zobozdravniške preglede.

Pri otrocih s težavami z ledvicami lahko uporabite manjši odmerek.

Če se otrok ne počuti dobro, izmerite njegov utrip. O zelo počasnem ali zelo hitrem srčnem utripu obvestite njegovega zdravnika.

Dolgoročna uporaba Dolgoročna učinkovitost in varnost zdravila Sialanar nista bili preskušeni pri zdravljenju, daljšem od 24 tednov. O nadaljnji uporabi zdravila Sialanar se vsake tri mesece posvetujte z otrokovim zdravnikom, da preverite, ali je zdravilo Sialanar še vedno primerno za otroka.

Otroci, mlajši od 3 let
Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 let, saj je formulirano kot peroralni pripravek in odmerek, ki je posebej namenjen uporabi pri otrocih in mladostnikih, starih 3 leta ali več.

Druga zdravila in zdravilo Sialanar
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti jemanje zdravila Sialanar z naslednjimi zdravili lahko vpliva na to, kako zdravilo Sialanar ali navedeno zdravilo učinkuje, in lahko poveča tveganje neželenih učinkov:
- peroralni odmerek **kalijevega klorida**, v obliki trde farmacevtske oblike (glejte poglavje zgoraj Otrok ali mladostnik ne sme uporabljati zdravila Sialanar:);

- **antiholinergiki** (glejte poglavje zgoraj Otrok ali mladostnik ne sme uporabljati zdravila Sialanar:);
- **spazmolitiki**, ki se uporabljajo za zdravljenje siljenja na bruhanje in bruhanja, npr. domperidon in metoklopramid;
- **topiramat**, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije;
- **antihistaminiki**, ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih alergij;
- **nevroleptiki/antipsihotiki** (klozapin, haloperidol, fenotiazin), ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni;
- **mišični relaksanti** (botulinski toksin);
- **antidepresivi** (triciklični antidepresivi);
- **opioidi**, ki se uporabljajo za zdravljenje hude bolečine;
- **kortikosteroidi**, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetnih bolezni.

O zdravilih, ki jih ne smete jemati, ko jemljete zdravilo Sialanar, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje
Zdravilo je namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Zdravilo Sialanar se ne sme uporabljati pri nosečnicah (ali potencialnih nosečnicah) ali ob dojenju (glejte poglavje 2 Otrok ali mladostnik ne sme uporabljati zdravila Sialanar:). Z otrokovim zdravnikom se posvetuje, ali je potrebna kontracepcija.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Zdravilo Sialanar lahko vpliva na vid in koordinacijo. To lahko vpliva na sposobnost opravljanja zahtevnih nalog, kot so vožnja, kolesarjenje in upravljanje strojev. Bolnik po uporabi zdravila Sialanar ne sme voziti vozila, kolesariti ali upravljati strojev, dokler se mu v celoti ne povrneta vid in koordinacija. Posvetujte se z zdravnikom, če potrebujete dodaten nasvet.

Sialanar vsebuje natrijevo in benzoat (E211)
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na največji odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. To zdravilo v vsakem mililiter vsebuje 2,3 mg benzoata (E211).

3. Kako jemati zdravilo Sialanar

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 18 let:
Zdravnik vam bo predpisal pravilni odmerek zdravila Sialanar. Začetni odmerek se izračuna na podlagi otrokove telesne mase. Odločitev o zvečanju odmerka bo sprejel otrokov zdravnik s pomočjo spodnje preglednice ter bo odvisna od učinka zdravila Sialanar in morebitnih neželenih učinkov na bolnika (zato je v spodnji preglednici navedenih več ravni odmerka). V poglavju 4 so navedeni morebitni neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Sialanar. O njih se posvetujte z otrokovim zdravnikom ob obisku zdravnika, tudi o neželenih učinkih pri povečanju in zmanjšanju odmerka, in vsakič, ko ste zaskrbljeni.

Otroka je treba redno spremljati (vsaj vsake tri mesece), da se preveri, ali je zdravilo Sialanar še vedno primerno zanj.

Telesna masa	**Raven odmerka 1**	**Raven odmerka 2**	**Raven odmerka 3**	**Raven odmerka 4**	**Raven odmerka 5**
kg	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4,0
23-27	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0

Telesna masa	Raven odmerka 1	Raven odmerka 2	Raven odmerka 3	Raven odmerka 4	Raven odmerka 5
kg	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6,0
38-42	1,6	3,2	4,8	6,0	6,0
43-47	1,8	3,6	5,4	6,0	6,0
≥48	2,0	4,0	6,0	6,0	6,0

Odmerek, ki ga predpiše zdravnik, mora otrok vzeti trikrat na dan.
Odmerek mora vzeti eno uro pred obrokom ali dve uri po obroku.
Pomembno je, da odmerek vzame ob enakem času glede na zaužito hrano. Otrok odmerka ne sme vzeti s hrano z visoko vsebnostjo maščob.

Pot uporabe zdravila
Zdravilo Sialanar je namenjeno peroralni uporabi.

Navodila za uporabo

Kako uporabljati brizgo za peroralno odmerjanje?
S steklenice odstranite za otroka varno zaporko.
V vrat steklenice vstavite nastavek za brizgo (to lahko stori že farmacevt).
Konec brizge za peroralno odmerjanje vstavite v nastavek za brizgo in jo dobro pritrdite.

Držite brizgo za peroralno odmerjanje in obrnite steklenico z brizgo navzdol. Previdno povlecite bat na pravilno raven (za pravilen odmerek glejte preglednici). Preverite, ali je raven pravilna. Največja količina najvišjega odmerka znaša 6 ml.

Vzravnajte steklenico.
Odstranite brizgo za peroralno odmerjanje tako, da držite steklenico, brizgo pa previdno obrnete.

Brizgo za peroralno odmerjanje vstavite v usta otroka in počasi pritisnite bat, da boste previdno odmerili zdravilo.

Po uporabi pustite nastavek za brizgo v vratu steklenice.
Zamenjajte zamašek.
Brizgo za peroralno odmerjanje je treba po vsaki uporabi previdno sprati s toplo vodo in jo pustiti, da se posuši (tj. trikrat na dan). Ne uporabljajte pomivalnega stroja.

Če otrok vzame zdravilo prek sonde za hranjenje, sondo po uporabi zdravila sperite z 10 ml vode.

Če ste otroku dali večji odmerek zdravila Sialanar, kot bi smeli
Pomembno je, da otrok vedno vzame pravilen odmerek, da se preprečijo škodljivi učinki zdravila Sialanar, ki so povezani z napačnim ali prevelikim odmerjanjem.

Pred dajanjem zdravila Sialanar na brizgi preverite, ali ste zajeli pravilno količino zdravila.

Če ste otroku dali prevelik odmerek zdravila Sialanar, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če ste pozabili dati zdravilo Sialanar
Naslednji odmerek dajte v skladu z urnikom. Ne dajajte dvojnega odmerka, če ste pozabili dati prejšnji odmerek.

Če otroku prenehate dajati zdravilo Sialanar
Prenehanje dajanja zdravila Sialanar ne bi smelo imeti neželenih učinkov. Otrokov zdravnik lahko sprejme odločitev, da bo prenehal zdravljenje z zdravilom Sialanar, če neželenih učinkov ni mogoče obvladovati z zmanjšanjem odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo in takoj poiščite zdravniško pomoč.
- zaprtost (težave pri odvajanju blata) – zelo pogosti
- težave pri uriniranju (zastajanje urina) – zelo pogosti
- pljučnica (huda okužba v prsnem košu) – pogosti
- alergijska reakcija (izpuščaj, srbenje, rdeč izbočen srbeč izpuščaj (koprivnica), oteženo dihanje ali požiranje, omotica) – pogostnost ni znana.

Naslednji neželeni učinki so lahko znak hude alergijske reakcije. Če se pojavijo, otroka takoj odpeljite v najbližjo ambulanto nujne medicinske pomoči in s seboj vzemite zdravilo.
- Otekanje, zlasti jezika, ustnic, obraza ali grla (morebitni znaki angioedema) – pogostnost ni znana

Drugi neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- suha usta
- težave pri odvajanju blata (zaprtost)
- driska
- siljenje na bruhanje (bruhanje)
- vročinski oblivi
- zamašen nos
- nezmožnost izpraznjenja mehurja (zastajanje urina)
- manjše izločanje v prsih
- razdražljivost

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- okužbe zgornjih dihalnih poti (okužba v prsnem košu)
- pljučnica (huda okužba v prsnem košu)
- okužbe sečil
- omotica (zaspanost)
- vznemirjenost
- vročina (pireksija)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- izpuščaj

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- ustni zadah (halitoza)
- glivična okužba (oralna kandidoza) v grlu (kandidoza požiralnika)
- nenormalno krčenje prebavnega trakta ob zaužitju hrane (motnja v delovanju prebavil)
- bolezen mišic in živcev v črevesju, ki povzroča obstrukcijo ali zaporo (psevdoobstrukcija)
- razširitev očesne zenice (midriaza)
- nenadzorovano premikanje oči (nistagmus)
- glavobol
- dehidracija
- žeja v vročem vremenu

Drugi neželeni učinki, ki se pojavijo pri antiholinergikih, vendar njihova pogostnost pri uporabi glikopironija ni znana
- alergijska reakcija (izpuščaj, srbenje, rdeč izbočen srbeč izpuščaj (koprivnica), oteženo dihanje ali požiranje, omotica)
- huda alergijska reakcija (angioedem), med znaki so zlasti otekanje jezika, ustnic, obraza ali grla
- nemir, prekomerna aktivnost, majhna sposobnost koncentracije, nezadovoljstvo, spremembe razpoloženja, napadi jeze ali vzkipljivost, preobčutljivost, resnost ali žalost, pogost jok in plašnost
- nespečnost (težave s spanjem)
- zvišan očesni pritisk (lahko povzroči glavkom), fotofobija (občutljivost na svetlobo), suhe oči
- počasen srčni utrip, ki mu sledi hiter srčni utrip, palpitacije in neenakomerno bitje srca
- vnetje in otekanje sinusov (sinusitis)
- siljenje na bruhanje (navzea)
- suha koža
- manjša zmožnost potenja, kar lahko povzroči vročino in vročinsko kap
- nujna potreba po uriniranju

Včasih je pri bolnikih z nevrološkimi težavami težko prepoznati neželene učinke, saj ne morejo preprosto povedati, kako se počutijo.

Če menite, da se je po povečanju odmerka pojavil problematičen neželeni učinek, je treba odmerek zmanjšati na predhodni odmerek in se posvetovati z zdravnikom.

Če opazite vedenjske spremembe ali druge spremembe pri otroku, o tem obvestite svojega zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih
Če pri otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V
S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sialanar

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

To zdravilo morate porabiti v 2 mesecih po odprtju steklenice.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila Sialanar ne uporabljajte, če je embalaža odprta ali poškodovana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sialanar
Učinkovina je glikopironij.
En mililiter raztopine vsebuje 320 mikrogramom glikopironija v obliki 400 mikrogramov glikopironijevega bromida.
Druge sestavine so natrijev benzoat (E211), (glejte poglavje 2 »Sialanar vsebuje natrijevo in benzoat)«, aroma maline (vsebuje propilenglikol E1520), sukraloza (E955), citronska kislina (E330) in prečiščena voda.

Izgled zdravila Sialanar in vsebina pakiranja
Peroralna raztopina Sialanar je bistra, brezbarvna raztopina. Dobavljena je v 60-mililitrski ali 250-mililitrski steklenici jantarjeve barve v kartonski škatli. Ena škatla vsebuje eno stekleničko, eno 8-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje in en nastavek za brizgo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Irska

Proizvajalec
Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portugalska

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.