

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sialanar 320 mikrogramů/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje glycopyrronium 320 mikrogramů jako glycopyrronii bromidum 400 mikrogramů.
Pomocná látka / Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 2,3 mg natrium-benzoátu (E211).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Symptomatická léčba závažné sialorey (chronické patologické sialorey) u dětí a dospívajících ve věku od 3 let s chronickými neurologickými poruchami.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Sialanar mají předepisovat lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou pediatrických pacientů s neurologickými poruchami.

Dávkování

Vzhledem k nedostatku údajů o dlouhodobé bezpečnosti se přípravek Sialanar doporučuje pro krátkodobé občasně užívání (viz bod 4.4).

Pediatrická populace – děti a dospívající ve věku od 3 let

Dávkovací schéma závisí na tělesné hmotnosti dítěte, počínaje dávkou glykopyrronia přibližně 12,8 mikrogramy/kg (což odpovídá dávce glykopyrronium-bromidu 16 mikrogramů/kg) třikrát denně, která se každých 7 dní zvyšuje po dávkách uvedených níže v tabulce 1. Titrace dávky má pokračovat, dokud nebude dosažena rovnováha mezi účinností a nežádoucími účinky, a má být podle potřeby snižována nebo zvyšována na maximální jednotlivou dávku glykopyrronia 64 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti nebo 6 ml (1,9 mg glykopyrronia, což odpovídá 2,4 mg glykopyrronium-bromidu) třikrát denně podle toho, která dávka je nižší. Titrace dávek má být prováděna po dohodě s pečovatелеm s ohledem na vyhodnocení jak účinnosti, tak nežádoucích účinků, a to dokud není dosaženo přijatelné udržovací dávky.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky nezbytné ke zvládnutí symptomů. Je důležité, aby pečovatel před podáním přípravku zkontroloval objem dávky ve stříkačce. Maximální objem nejvyšší dávky je 6 ml. V případě výskytu známého anticholinergního nežádoucího účinku v souvislosti s navýšením dávky je třeba snížit dávku na úroveň předchozí nižší dávky a příhodu sledovat (viz bod 4.4). Pokud tento účinek neodezní, léčba má být přerušena. V případě výskytu zácpy, retence moči nebo pneumonie (viz bod 4.8) má být léčba zastavena a je nutné kontaktovat předepisujícího lékaře.

Mladší děti mohou být náchylnější k výskytu nežádoucích účinků, což je třeba brát v úvahu při jakýchkoliv úpravách dávek.

V návaznosti na období titrace dávky je ve spolupráci s pečovatelem nutné sialoreu u dítěte sledovat v intervalech ne delších než 3 měsíce, aby bylo možné posoudit změny účinnosti a/nebo snášenlivosti v průběhu času, a na základě toho upravit dávku.

V tabulce 1 je uvedena dávka v ml roztoku, která má být podána u jednotlivých hmotnostních rozmezí při každém zvýšení dávky.

Tabulka 1. Tabulka dávkování pro děti a dospívající s normální funkcí ledvin.

Tělesná hmotnost	Úroveň dávky 1	Úroveň dávky 2	Úroveň dávky 3	Úroveň dávky 4	Úroveň dávky 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 uvedeno v mikrogramech glykopyrronia/kg

*Maximální jednotlivá dávka v tomto hmotnostním rozmezí

Zvláštní populace

Pediatriká populace (děti ve věku < 3 roky)

Bezpečnost a účinnost glykopyrronium-bromidu nebyla u dětí ve věku od narození do < 3 let stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Dospělí

Přípravek Sialanar je indikován pouze pro pediatričskou populaci. Ohledně používání glykopyrronia u dospělých s patologickou sialoreou jsou k dispozici omezené důkazy z klinických studií.

Starší pacienti

Přípravek Sialanar je indikován pouze pro pediatričskou populaci. Starší pacienti mají delší poločas eliminace a sníženou clearance léčivého přípravku a existují pro ně rovněž omezené údaje na podporu účinnosti krátkodobého používání. Jako takový se přípravek Sialanar nemá používat u pacientů starších 65 let.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny klinické studie. Glykopyrronium se ze systémového oběhu vylučuje především renální exkrecí a nepředpokládá se, že porucha funkce jater by vedla ke klinicky významnému zvýšení systémové expozice glykopyrroniou.

Porucha funkce ledvin

Dávky mají být u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 90-≥ 30 ml/min/1,73 m²) sníženy o 30 % (viz tabulka 2). Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) včetně pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin, kteří potřebují dialýzu (viz bod 4.3).

Tabulka 2. Tabulka dávkování pro děti a dospívající s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Tělesná hmotnost	Úroveň dávky 1	Úroveň dávky 2	Úroveň dávky 3	Úroveň dávky 4	Úroveň dávky 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 uvedeno v mikrogramech glykopyrronia/kg

*Maximální jednotlivá dávka v tomto hmotnostním rozmezí

Způsob podání

Pouze k perorálnímu podání.

Souběžné podávání s jídlem vede k výraznému snížení systémové expozice léčivému přípravku (viz bod 5.2). Přípravek se má užívat minimálně hodinu před nebo alespoň dvě hodiny po jídle nebo v pravidelných časech vzhledem k příjmu potravy. Je nutné vyvarovat se potravin s vysokým obsahem tuku. V případě, kdy je vzhledem ke specifickým potřebám dítěte nutné současné podávání spolu s jídlem, je nutné během konzumace jídla léčivý přípravek rovnoměrně dávkovat.

Vsuňte adaptér stříkačky do hrdla lahvičky. Vsuňte konec stříkačky pro perorální podání do adaptéru stříkačky a ujistěte se, že je upevněn. Obraťte lahvičku dnem vzhůru. Jemně zatáhněte za píst tak, aby se posunul do správné úrovně (pro správné dávkování viz tabulky 1 a 2). Obraťte lahvičku dnem dolů. Vyjměte stříkačku pro perorální podání. Stříkačku pro perorální podání vsuňte dítěti do úst a pomalu stiskněte píst, aby došlo k jemnému uvolnění léčivého přípravku. V případě, že je léčivý přípravek dítěti podáván sondou na krmení, po jeho podání propláchněte sondu 10 ml vody.

Stříkačku pro perorální podání je třeba po každém použití opatrně omýt teplou vodou a nechat uschnout (tj. třikrát denně). Stříkačku nemyjte v myčce na nádobí.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

Glaukom.

Retence moči.

Těžká porucha funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) včetně pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu.

Střevní obstrukce, ulcerózní kolitida, paralytický ileus, pylorostenóza a onemocnění myasthenia gravis v anamnéze.

Souběžná léčba perorální dávkou chloridu draselného v pevné lékové formě a anticholinergiky (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anticholinergní účinky

Anticholinergní účinky, jako retence moči, zácpa a přehřátí v důsledku inhibice pocení, mohou být závislé na dávce a u postiženého dítěte mohou být obtížně posuzovatelné. Je nutné, aby lékaři a pečovatelé prováděli sledování podle pokynů pro léčbu uvedených níže:

Pečovatel má přerušit léčbu a požádat předepisujícího lékaře o radu v případě výskytu:

- zácpy
- retence moči
- pneumonie
- alergické reakce
- pyrexie
- velmi teplého počasí
- změn chování

Po zhodnocení situace předepisující lékař rozhodne, zda má být léčba nadále pozastavena, nebo zda je možné pokračovat s nižší dávkou (viz bod 4.2).

Nedostatek údajů o dlouhodobé bezpečnosti

Nejsou k dispozici publikované údaje o bezpečnosti pro léčbu trvající déle než 24 týdnů. Vzhledem k dostupnosti pouze omezených údajů o dlouhodobé bezpečnosti a nejistot ohledně možného karcinogenního rizika má být celková doba léčby co nejkratší. Je-li zapotřebí kontinuální léčba (například v paliativních podmínkách) nebo opakuje-li se léčba občasně (například za nepaliativních podmínek při léčbě chronického onemocnění) je nutné případ od případu pečlivě zvážit přínosy a rizika a léčbu pečlivě sledovat.

Lehká až středně těžká sialorea

Vzhledem k nízké pravděpodobnosti přínosu a známému profilu nepříznivých účinků nemá být přípravek Sialanar podáván dětem s lehkou až středně těžkou sialoreou.

Srdeční poruchy

Glykopyrronium se má používat s opatrností u pacientů s akutním infarktem myokardu, hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, srdeční arytmií a onemocněními charakterizovanými tachykardií (včetně tyreotoxikózy, srdeční insuficience, srdeční operace) z důvodu možného zrychlení tepové frekvence, krevního tlaku a poruch rytmu, ke kterému dochází v souvislosti s jeho podáním (viz bod 4.8). Pečovatel má být poučen, aby dítěti změřil tepovou frekvenci v případě, kdy se zdá, že se dítě necítí dobře, a aby výskyt velmi rychlého nebo velmi pomalého srdečního tepu oznámil.

Gastrointestinální poruchy

Antimuskarinika, jako je glykopyrronium, se mají používat s opatrností u pacientů s gastroezofageální refluxní nemocí, s již existující zácpou a průjmem.

Onemocnění chrupu

Vzhledem k tomu, že snížená tvorba slin může zvýšit riziko nemocí ústí dutiny a onemocnění parodontu, jsou u pacientů důležité adekvátní denní zubní hygiena a pravidelné zubní zdravotní prohlídky.

Respirační poruchy

Glykopyrronium může způsobit zhoustnutí sekretu, což může vést ke zvýšení rizika respirační infekce a pneumonie (viz bod 4.8). V případě výskytu pneumonie má být podávání glykopyrronia přerušeno.

Nežádoucí účinky týkající se centrálního nervového systému

V klinických studiích byly hlášeny zvýšené účinky na CNS včetně: podrážděnosti, ospalosti, neklidu, hyperaktivity, krátkého rozsahu pozornosti, frustrace, změn nálady, výbuchů zlosti nebo výbušného chování, nadměrné citlivosti, vážnosti nebo smutku, častého pláče a bázlivosti (viz bod 4.8). Změny chování mají být sledovány.

Vzhledem k tomu, že jde o kvartérní sloučeninu, má glykopyrronium omezenou schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou, i když rozsah průniku není známý. U dětí s poruchou hematoencefalické bariéry, např. intraventrikulární shunt, mozkový nádor, encefalitida, je nutné dbát opatrnosti.

Děti mladší 3 let

Přípravek Sialanar se nedoporučuje u dětí mladších 3 let vzhledem k velmi omezeným údajům o účinnosti a bezpečnosti glykopyrronia v této věkové skupině.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v maximální dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje natrium-benzoát (E211) 2,3 mg v jednom ml.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Pediatrická populace

V pediatrické věkové skupině jsou k dispozici omezené údaje týkající se interakce s jinými léčivými přípravky.

Pro glykopyrronium jsou důležité následující údaje o interakci s léčivými přípravky.

Kontraindikace při souběžném užívání (viz bod 4.3)

Perorální dávka chloridu draselného v pevné lékové formě

Glykopyrronium může zvýšit riziko poranění horní části gastrointestinálního traktu spojené s perorálním podáním dávky chloridu draselného v pevné lékové formě v důsledku prodloužení doby průchodu gastrointestinálním traktem, což vede místy k vysoké koncentraci draselných iontů. Byla pozorována asociace s krvácením z horní části gastrointestinálního traktu a vředy, stenózou, perforací a obstrukcí tenkého střeva.

Anticholinergika

Souběžné užívání anticholinergik může zvýšit riziko anticholinergních nežádoucích účinků. Anticholinergika mohou zpozdit gastrointestinální absorpci jiných anticholinergik podávaných perorálně a rovněž zvýšit riziko anticholinergních nežádoucích účinků.

S opatrností je nutné zvážit souběžné užívání

Spasmolytika

Glykopyrtronium může působit proti farmakologickým účinkům gastrointestinálních prokinetik, jako jsou domperidon a metoklopramid.

Topiramát

Glykopyrtronium může, zejména u pediatrických pacientů, zvyšovat účinky oligohidrózy a hypertermie v souvislosti s použitím topiramátu.

Sedativní antihistaminika

Sedativní antihistaminika mohou mít aditivní anticholinergní účinky. Může být nutné snížit dávku anticholinergik a/nebo antihistaminik.

Neuroleptika/antipsychotika

Účinky léčivých látek, jako jsou fenothiaziny, klozapin a haloperidol, mohou být zesíleny. Snížení dávky anticholinergika a/nebo neuroleptika/antipsychotika může být nezbytné.

Muskuloskeletální relaxancia

Použití anticholinergik po podání botulotoxinu může zvyšovat systémové anticholinergní účinky.

Tricyklická antidepresiva a inhibitory MAO

Tricyklická antidepresiva a inhibitory MAO mohou mít aditivní anticholinergní účinky. Snížení dávky anticholinergika a/nebo tricyklických antidepresiv a inhibitorů MAO může být nezbytné.

Opioidy

Léčivé látky, jako jsou například pethidin a kodein, mohou vést ke zvýšení nežádoucích účinků na centrální nervový systém a gastrointestinální trakt a zvyšují riziko závažné zácpy nebo paralytického ileu a deprese CNS. Nemí-li možné vyvarovat se souběžnému užívání, pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nadměrné nebo prodloužené deprese CNS a zácpu.

Kortikosteroidy

V souvislosti s topickým, inhalačním, perorálním nebo intravenózním podáváním steroidů se může vyvinout steroidy indukovaný glaukom. Souběžné užívání může vést ke zvýšení nitroočního tlaku prostřednictvím mechanismu otevřeného nebo uzavřeného úhlu.

Jiné

Léčivé přípravky s anticholinergními účinky (např. antihistaminika, antidepresiva) mohou vyvolat kumulativní parasimpatolytický účinek, včetně sucha v ústech, retence moči, zácpy a zmatenosti a zvýšení rizika anticholinergního toxického syndromu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ve vhodných případech je před zahájením léčby žen ve fertilním věku zvážit účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o používání přípravku Sialanar u těhotných žen nejsou k dispozici. Hodnocení reprodukčních cílových ukazatelů pro glykopyrtronium je omezené (viz bod 5.3). Glykopyrtronium je během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Bezpečnost při kojení nebyla stanovena. Používání přípravku během kojení je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku Sialanar na mužskou nebo ženskou fertilitu. Reprodukční schopnosti u potkanů, kterým bylo podáno glykopyrrolonium, ukazují pokles míry koncepce a míry přežití při odstavení. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro adekvátní posouzení účinků na reprodukční systém u mladých dospělých (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sialanar má střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Anticholinergní účinky glykopyrrolonia mohou způsobit rozmazané vidění, závratě a další účinky, které mohou narušit schopnost pacienta vykonávat kvalifikované úkony, jako je řízení, jízda na kole a obsluha strojů. Nežádoucí účinky se zvyšují s rostoucí dávkou.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzhledem ke známým farmakodynamickým anticholinergním účinkům jsou nežádoucí účinky v souvislosti s glykopyrroloniem časté. Nejčastější nežádoucí účinky jsou sucho v ústech (11 %), zácpa (20 %), průjem (18 %), zvracení (18 %), retence moči (15 %), zrudnutí (11 %) a nazální kongesce (11 %).

Nežádoucí účinky jsou častější v souvislosti s vyššími dávkami a dlouhodobým používáním.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v literatuře ze studií glykopyrrolonia v léčbě sialorey u pediatrické populace (včetně 2 studií kontrolovaných placebem, nekontrolované studie bezpečnosti s podáváním glykopyrrolonia po dobu 6 měsíců a 3 podpůrných studií s údaji o nežádoucích účincích v cílové populaci) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA (tabulka 3). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence a účinky s nejvyšší frekvencí jsou uvedeny jako první. V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Navíc odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek je založena na následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	
Infekce horních cest dýchacích	Časté
Pneumonie	Časté
Infekce močových cest	Časté
Psychiatrické poruchy	
Podrážděnost	Velmi časté
Agitovanost	Časté
Ospalost	Časté
Neklid	Není známo
Hyperaktivita	Není známo
Krátký rozsah pozornosti	Není známo
Frustrace	Není známo
Změny nálady	Není známo

Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
Návaly zlosti	Není známo
Intermitentní explozivní porucha	Není známo
Citlivost, plachost a sociální abstinenci porucha specifická pro dětství nebo dospívání	Není známo
Pocity smutku	Není známo
Pláč	Není známo
Strach	Není známo
Poruchy nervového systému	
Bolest hlavy	Méně časté
Insomnie	Není známo
Poruchy oka	
Mydriáza	Méně časté
Nystagmus	Méně časté
Glaukom s uzavřeným úhlem	Není známo
Fotofobie	Není známo
Suché oči	Není známo
Srdeční poruchy	
Zrudnutí	Velmi časté
Přechodná bradykardie	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Nazální kongesce	Velmi časté
Epistaxe	Časté
Snížení bronchiální sekrece	Velmi časté
Sinusitida	Není známo
Gastrointestinální poruchy	
Sucho v ústech	Velmi časté
Zácpa	Velmi časté
Průjem	Velmi časté
Zvracení	Velmi časté
Zápach z úst	Méně časté
Ezofageální kandidóza	Méně časté
Poruchy gastrointestinální motility	Méně časté
Pseudoobstrukce	Méně časté
Nauzea	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Vyrážka	Časté
Suchá kůže	Není známo
Inhibice pocení	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Retence moči	Velmi časté
Nucení na močení	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Pyrexie	Časté
Dehydratace	Méně časté
Žízeň v teplém počasí	Méně časté
Angioedém	Není známo
Alergická reakce	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Retence moči

Retence moči je známý nežádoucí účinek anticholinergních léčivých přípravků (15 %). Léčba glykopyrroniem má být ukončena, dokud nedojde k odeznění retence moči.

Pneumonie

Pneumonie je známým nežádoucím účinkem anticholinergních léčivých přípravků (7,9 %). Léčba glykopyrroliem má být ukončena, dokud nedojde k odeznění pneumonie.

Zácpa

Zácpa je známým nežádoucím účinkem anticholinergních léčivých přípravků (30 %). Léčba glykopyrroliem má být ukončena, dokud nedojde k odeznění zácpy.

Centrální nervový systém

Ačkoli má glykopyrrolium omezenou schopnost průniku hematoencefalickou bariérou, v klinických studiích byly hlášeny zvýšené účinky na centrální systém (23 %). O těchto účincích je nutné hovořit s pečovateli v rámci kontroly léčby a zvážit snížení dávky (viz bod 4.4).

Srdeční poruchy

Je známo, že glykopyrrolium v dávkách použitých při anestezii ovlivňuje srdeční frekvenci a krevní tlak, i když klinické studie u dětí s chronickou hypersalivací tento účinek neprokázaly. Při posuzování snášenlivosti je nutné vzít v úvahu účinek na kardiovaskulární systém (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9. Předávkování

Symptomy

Předávkování glykopyrroliem může mít za následek anticholinergní syndrom, ke kterému dochází v důsledku inhibice cholinergní neurotransmise v oblastech s muskarinovými receptory. Klinické projevy jsou způsobeny účinky na CNS, periferní nervový systém nebo na oba systémy. Mezi běžné projevy patří zrudnutí, suchá kůže a sliznice, mydriáza se ztrátou akomodace, alterovaný duševní stav a horečka. Mezi další projevy patří sinusová tachykardie, snížení střevních zvuků, funkční ileus, retence moči, hypertenze, chvění a myoklonické záškuby.

Léčba

Pacienti, u kterých dojde k anticholinergní toxicitě, mají být převezeni na nejbližší lékařskou pohotovost s rozšířenými možnostmi resuscitace. Přednemocniční gastrointestinální dekontaminace aktivním uhlím se nedoporučuje z důvodu možného výskytu somnolence a záchvatů křečí a z toho vyplývajícího rizika aspirace. V nemocnici lze za podmínek adekvátní ochrany dýchacích cest pacienta podat aktivní uhlí. Fysostigmin-salicylát se doporučuje v případě výskytu tachydysrytmie s následnou poruchou hemodynamiky, nezvladatelného záchvatu křečí, závažné agitovanosti nebo psychózy.

Pacienti a/nebo rodiče/pečovatelé mají být poučeni o nutnosti pravidelného podávání správné dávky, aby se zabránilo škodlivým účinkům anticholinergních reakcí glykopyrrolia, které byly zaznamenány v souvislosti s chybným dávkováním nebo předávkováním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii funkčních poruch gastrointestinálního traktu, syntetická anticholinergika, kvarterní amoniové sloučeniny, ATC kód: A03AB02.

Mechanismus účinku

Glykopyrtronium je kvartérní amoniový antimuskarinový přípravek s periferními účinky podobné účinkům atropinu.

Antimuskarinové přípravky jsou kompetitivní inhibitory účinku acetylcholinu na muskarinové receptory autonomních efektorových oblastí inervovaných parasympatickými (cholinergními postgangliovými) nervy. Rovněž inhibují účinek acetylcholinu v hladkém svaly, kde chybí cholinergní inervace.

Farmakodynamické účinky

Salivace je primárně zprostředkována parasympatickou inervací slinných žláz. Glykopyrtronium kompetitivně inhibuje cholinergní muskarinové receptory ve slinných žlázách a jiných periferních tkáních, a tím nepřímo snižuje míru salivace. Glykopyrtronium má malý účinek na cholinergní stimuly na nikotinových acetylcholinových receptorech, na struktury inervované postgangliovými cholinergními neurony a na hladké svaly, které reagují na acetylcholin, ale nemají cholinergní inervaci.

Se zvyšující se dávkou jsou navozovány následující periferní antimuskarinové účinky: snížená tvorba sekretu slinných žláz, bronchiálních a potních žláz; dilatace zornic (mydriáza) a paralýza akomodace (cykloplegie); zvýšená tepová frekvence; inhibice močení a snížení gastrointestinálního tonu; inhibice sekrece žaludeční kyseliny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje o placebem kontrolované účinnosti se týkají pacientů s délkou léčby 8 týdnů. Nejsou k dispozici žádná placebem nebo srovnávacím léčivým přípravkem kontrolovaná data týkající se léčby delší než 8 týdnů.

Zeller a kol. 2012a hodnotil účinnost perorálního roztoku glykopyrtronium-bromidu (1 mg/5 ml) v léčbě potíží se salivací v souvislosti s mozkovou obrnou a dalšími neurologickými poruchami. Třicet osm pacientů ve věku 3–23 let s tělesnou hmotností alespoň 12,2 kg se závažnou salivací (navlhle oblečení 5–7 dnů/týden) bylo randomizováno do skupiny léčené glykopyrtroniem v dávce 20–100 µg/kg (celkově nepřesahující 3 mg) třikrát denně po dobu osmi týdnů (n = 20) nebo do odpovídající placebo skupiny (n = 18). První čtyři týdny byly obdobím individuální titrace ve fixních krocích v závislosti na odpovědi, po kterém následovala 4týdenní udržovací léčba. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla míra odpovědi definovaná jako procentní vyjádření ≥ 3 bodovým zlepšením na modifikované Teacherově stupnici slinění (mTDS). Populace primární analýzy byla revidována tak, aby zahrnovala pouze pacienty ve věku 3–16 let, z čehož vzešlo 19 pacientů ve skupině léčené perorálním roztokem glykopyrtronia a 17 pacientů v placebo skupině. Míra odpovědi byla definována jako minimálně 3bodové zlepšení na modifikované Teacherově stupnici salivace (mTDS).

Míra odpovědi v 8. týdnu	Minimálně 3bodové zlepšení na mTDS	Průměrné zlepšení na mTDS
Glykopyrtronium	14 z 19 pacientů (73,7 %)	3,94 bodu (SD: 1,95; 95 %; CI: 2,97–4,91)
Placebo	3 ze 17 pacientů (17,6 %)	0,71 bodu (SD: 2,14; 95 % CI: –0,43–1,84)
hodnota p	p = 0,0011	p < 0,0001

Kromě toho 84 % lékařů a 100 % rodičů/pečovatelů považovalo glykopyrtronium za užitečné ve srovnání s 41 % a 56 % v případě placebo (p \leq 0,014). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyžadujícími neodkladnou léčbu (glykopyrtronium versus placebo) byly sucho v ústech, zácpa, zvracení a nazální kongesce.

Bezpečnost a účinnost glykopyrronia byly po dobu 24 týdnů zkoumány u pediatrické populace ve věku 3 až 18 let v rámci otevřené studie bez kontrolní skupiny. Ve 24. týdnu / při výstupní návštěvě byl u 52,3 % (95% interval spolehlivosti 43,7–60,9) pacientů (n = 130) zaznamenán alespoň 3bodový pokles na mTDS oproti výchozímu stavu a tito pacienti byli klasifikováni jako pacienti odpovídající na léčbu perorálním roztokem glykopyrronia. Profil bezpečnosti odpovídal profilu bezpečnosti anticholinergik (viz body 4.4 a 4.8).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrná absolutní perorální biologická dostupnost glykopyrronia byla při porovnání jedné perorální dávky 50 µg/kg a jedné intravenózní dávky 5 µg/kg vzhledem k nízké rozpustnosti léčivého přípravku v tucích nízká, a to přibližně 3% (rozmezí 1,3 – 13,3 %) u pediatrické populace ve věku 7–14 let, které podstoupily nitrooční chirurgický výkon (n = 6). Údaje z malého počtu FK vzorků u pediatrické populace naznačují FK úměrnou dávce.

Biologická dostupnost perorálního glykopyrronia u pediatrické populace dosahovala hodnoty biologické dostupnosti u dospělých po jídle a nalačno.

Distribuce

U dospělých došlo po jedné intravenózní dávce 6 µg/kg k rychlé distribuci glykopyrronia s poločasem distribuce $2,2 \pm 1,3$ minut. Po podání glykopyrronia značeného ^3H bylo do 5 minut z plazmy odstraněno více než 90 % radionuklidu a během 30 minut téměř 100 %, což odráží rychlou distribuci. Analýzy populačních farmakokinetických údajů od zdravých dospělých a dětí s mozkovou obrnou spojenou s chronickou středně závažnou až závažnou salivací, kteří užívali glykopyrronium (způsob podání a dávky nebyly specifikovány), neprokázaly lineární farmakokinetiku léčivého přípravku.

Distribuční objem $0,64 \pm 0,29$ l/kg u dospělých je podobný distribučnímu objemu celkové tělesné tekutiny. Distribuční objem je o něco vyšší u pediatrické populace / pediatrických populací, a to v rozmezí od 1,31 do 1,83 l/kg.

Bylo prokázáno, že FK glykopyrronia podávaného v jedné intravenózní dávce 5 µg/kg je v podstatě nezávislá na věku u pediatrické populace ve věkovém rozmezí 0,19 – 14 let. U většiny pediatrických subjektů bylo prokázáno, že graf plazmatické hladiny glykopyrronia versus časový graf má triexponenciální křivku. Dospělí mají obecně biexponenciální křivku. Mírné změny distribučního objemu (V_{ss}) a clearance (Cl) byly pozorovány u dětí od 1 do 3 let věku, což má za následek statisticky významně kratší poločas eliminace ($t_{1/2,z}$) než u skupin mladších (< 1 rok; $p = 0,037$) nebo starších (> 3 roky; $p = 0,042$) dětí.

Ve studii u zdravých dospělých jedna dávka 2 000 µg glykopyrronium-bromidu (400 µg /ml) vedla k AUC 2,39 µg.h/l (nalačno). AUC_{0-6 h} 8,64 µg.h/l byla pozorována po intravenózním podání glykopyrronia 6 µg/kg.

Na základě teoretických fyzikálně-chemických úvah lze očekávat, že kvartérní amoniová sloučenina glykopyrronium má nízkou centrální biologickou dostupnost. V mozkomíšním moku u anesteziovaných chirurgických pacientů nebo u pacientů podstupujících císařský řez po podání intravenózní dávky 6–8 µg/kg nebylo detekováno žádné glykopyrronium. U pediatrické populace má intravenózní podání glykopyrronia v dávce 5 µg/kg nízkou centrální biologickou dostupnost s výjimkou situace, kdy dojde k narušení hematoencefalické bariéry (např. shuntová infekce).

Eliminace

Primární cestou eliminace glykopyrronia je renální exkrece, a to především ve formě nezměněného léčivého přípravku. Přibližně 65 % z intravenózní dávky se vyloučí ledvinami během prvních 24 hodin. Malá část (~ 5 %) je eliminována žlučí.

Eliminační poločas glykopyrronia se zdá být závislý na způsobu podání, a to $0,83 \pm 0,27$ hodin po intravenózním podání, 75 minut po intramuskulárním podání a v rozmezí 2,5–4 hodiny po perorálním podání (roztoku), nicméně tyto hodnoty byly opět velmi proměnlivé. Skutečnost, že poslední dva poločasy, zejména poločas perorálního podání, jsou delší než pro poločas po intravenózním podání, pravděpodobně odráží komplexní absorpci a distribuci glykopyrronia v souvislosti s různou cestou podání. Je možné, že prodloužená absorpce po perorálním podání se projevuje rychlejší eliminací než absorpcí (známá jako flip-flop kinetika, která se vyznačuje $K_a < K_e$).

Celková tělesná clearance léčivého přípravku po intravenózním podání dávky je poměrně vysoká, a to v rozmezí $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg a $1,14 \pm 0,31$ l/hod/kg. Vzhledem k tomu, že tato hodnota překračuje míru glomerulární filtrace, a vzhledem k tomu, že více než 50 % dávky se zřejmě vylučuje močí v nezměněné formě, je pravděpodobné, že renální eliminace glykopyrronia zahrnuje jak glomerulární filtraci, tak proximální tubulární sekreci na základě sekrečního mechanismu.

Průměrně až 1,4násobné zvýšení celkové systémové expozice (AUC_{last}) bylo pozorováno u dospělých subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73m²) a až 2,2násobné zvýšení u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stádiem onemocnění ledvin (odhadovaná $GFR < 30$ ml/min/1,73 m²). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je nutné snížení dávky o 30 % (viz tabulka 2). Glykopyrronium je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Jiné

Základní charakteristiky

Základní charakteristiky (věk, tělesná hmotnost, pohlaví a rasa) nemají na farmakokinetiku glykopyrronia vliv.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že se většina léčivého přípravku vylučuje ledvinami, se nepředpokládá, že zhoršená funkce jater ovlivňuje farmakokinetiku glykopyrronia.

Jídlo

Souběžné podávání s jídlem vede k výraznému snížení systémové expozice glykopyrroniumu (viz bod 4.2).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Pro přípravek Sialanar nebyly provedeny neklinické studie včetně studií genotoxicity nebo karcinogenity.

Omezené neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání dávky neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita pro podání jedné dávky glykopyrronia byla testována v řadě výzkumů, nicméně k dispozici jsou pouze omezené experimentální podrobnosti. Po perorálním podání byly hlášeny vysoké hodnoty LD_{50} dosahující 550 mg/kg u myši a více než 1 000 mg/kg u potkanů. U potkanů byl předtím, než došlo k úmrtí z důvodu respiračního selhání, v souvislosti s vyššími dávkami (1 500–2 000 mg/kg) pozorován třes, klonické a tonické křeče a ztížené dýchání.

Chronické perorální podávání glykopyrronia v dávkách 4, 16 a 64 mg/kg po dobu až 27 týdnů u psů vedlo k výskytu mydriázy, cykloplegie, xerostomie, zvracení, příležitostného slzení, konjunktivální injekce a rinorey.

Extrapolace bezpečnostních rozpětí na pediatrickou populaci není možné vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje o expozici z toxikologických studií opakovaných dávek a že nebyly provedeny žádné studie glykopyrronia u mladých zvířat.

Údaje o reprodukčních cílových ukazatelích pro glykopyrrolonium jsou velmi omezené. U samic potkanů, kterým bylo podáváno glykopyrrolonium bylo pozorováno snížení počtu žlutých tělísek. U samců potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu. Reprodukční schopnosti u potkanů, kterým bylo podáno glykopyrrolonium, ukazují pokles míry koncepce a míry přežití při odstavení. Význam neklinických poznatků pro člověka není jasný a nedostatek údajů o podávání léčivého přípravku u lidí má za následek, že glykopyrrolonium je kontraindikováno u těhotných žen. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro adekvátní posouzení účinků na reprodukční systém u mladých dospělých a bezpečnost v těhotenství u lidí nebyla stanovena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Natrium-benzoát (E211)
Tekuté malinové aroma (obsahující propylenglykol E1520)
Sukralóza (E955)
Kyselina citronová (E330)
Čištěná voda

6.2. Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

2 měsíců po prvním otevření.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Jantarově zabarvená skleněná lahvička s uzávěrem z vysokohustotního polyethylenu s dětským bezpečnostním uzávěrem a s rozšířenou vložkou z nízkohustotního polyethylenu. Lahvička obsahuje 60 ml nebo 250 ml perorálního roztoku.

Velikost balení je jedna lahvička, jedna 8ml stříkačka pro perorální podání z nízkohustotního polyethylenu (se stupnicí po 0,1ml dílky) a jeden adaptér stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings

North Wall Quay
Dublin 1
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1135/001 (250ml lahvičku)

EU/1/16/1135/002 (60ml lahvičku)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 17. června 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Sialanar na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušným vnitrostátním orgánem dohodnout na obsahu a formátu vzdělávacích materiálů, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Cílem programu je:

- poskytovat informace o podávání přípravku Sialanar, a to konkrétně o přesném používání předepsaného dávkování, doby podávání před jídlem, předcházení podávání přípravku Sialanar spolu s potravinami s vysokým obsahem tuku, použití stříkačky pro perorální podání a nutnosti vyplnit tabulku podávání přípravku na konci připomínkové karty pro pečovatele o pacienta, která má pečovateli připomenout správnou dávku, kterou má dítěti podat,
- poskytovat informace o léčbě a minimalizaci anticholinergních reakcí, zejména o léčbě zácpy, retence moči, pneumonie, rizika přehřátí, účinků na CNS nebo předávkování a léčbě alergických reakcí. Kromě toho mají materiály upozornit na obtížné zjištění anticholinergních reakcí v léčené populaci, na nutnost snížit dávku na úroveň předchozí dávky v případě podezření na nežádoucí účinky a nutnost kontaktovat lékaře. Tyto materiály mají rovněž obsahovat upozornění na to, aby se zabránilo vystavení pacienta horkému počasí a přehřátí; upozornění na riziko vzniku zubního kazu spojeného se sníženou salivací a nutnost pravidelné zubní hygieny a stomatologických kontrol a požadavek na kontrolu pulsu v pravidelných intervalech.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Sialanar uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u kterých se očekává, že budou předepisovat, vydávat nebo používat přípravek Sialanar, měli přístup k následujícím edukačním materiálům nebo jim byly tyto materiály poskytnuty:

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- souhrn údajů o přípravku,
- zmínku o důležitosti hlášení konkrétních nežádoucích účinků, a to: retence moči, zácpy, pneumonie, alergických reakcí, zubního kazu, kardiovaskulárních účinků, účinku na CNS a přehřátí,
- kontrolní seznam předepisujícího lékaře, který musí obsahovat následující klíčová sdělení:
 - informace o podávání přípravku Sialanar,
 - léčba a minimalizace anticholinergních reakcí.
- Informační balíček pacienta má obsahovat:
 - příbalovou informaci pro pacienta,
 - připomínkovou kartu pro pečovatele o pacienta, která musí obsahovat následující klíčové informace:
 - informace o podávání přípravku Sialanar,
 - léčba a minimalizace anticholinergních reakcí.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sialanar 320 mikrogramů/ml perorální roztok
glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje glycopyrronii bromidum 400 mikrogramů, což odpovídá glycopyrronium 320 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E211). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

Jedna 60ml lahvička

Jedna 8ml stříkačka pro perorální podání

Jeden adaptér stříkačky.

Jedna 250ml lahvička

Jedna 8ml stříkačka pro perorální podání

Jeden adaptér stříkačky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 2 měsíců.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sialanar
Perorální roztok

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jednoznačným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
SKLENĚNÁ LAHEV**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sialanar 320 mikrogramů/ml perorální roztok
glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje glycopyrronii bromidum 400 mikrogramů, což odpovídá glycopyrronium 320 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E211). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok
60 ml
250 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření spotřebujte do 2 měsíců.
Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Sialanar 320 mikrogramů/ml perorální roztok glycopyrronium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začne vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako vaše dítě.
- Pokud se u vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sialanar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sialanar podávat
3. Jak se přípravek Sialanar používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sialanar uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sialanar a k čemu se používá

Sialanar obsahuje léčivou látku glykopyrronium.

Glykopyrronium patří do skupiny léčivých přípravků známých jako kvartérní amoniová anticholinergika, což jsou látky, které blokují nebo snižují přenos mezi nervovými buňkami. Tento snížený přenos může deaktivovat (blokovat) buňky, které produkují sliny.

Přípravek Sialanar se používá k léčbě nadměrné tvorby slin (sialorey) u dětí a dospívajících ve věku od 3 let.

Sialorea (hypersalivace nebo nadměrné slinění) je častým příznakem mnoha onemocnění nervů a svalů. Většinou je způsobena špatnou kontrolou svalů v obličeji. Akutní sialorea může být spojena se zánětem, zubními infekcemi nebo infekcemi v ústech.

Přípravek Sialanar působí na slinné žlázy za účelem snížení tvorby slin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sialanar podávat

Svému dítěti nebo dospívajícímu nepodávejte přípravek Sialanar, jestliže:

- je alergické/alergický na glykopyrronium nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- je těhotné nebo kojí,
- trpí glaukomem (zvýšený nitrooční tlak),
- není schopné/schopný zcela vyprázdnit močový měchýř (retence moči),
- trpí závažným onemocněním ledvin,
- má obstrukci žaludku (stenóza pyloru) nebo střev způsobující zvracení,
- trpí průjmem (častá, řídká, vodnatá stolice),
- trpí ulcerózní kolitidou (zánět střeva),
- má bolesti břicha a zvětšené břicho (paralytický ileus),
- trpí onemocněním myasthenia gravis (svalová slabost a únava),

- užívá některý z následujících léčivých přípravků (viz bod Další léčivé přípravky a přípravek Sialanar):
 - perorální dávka chloridu draselného v pevné lékové formě,
 - anticholinergní léčivé přípravky.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Sialanar se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud vaše dítě trpí:

- srdečním onemocněním, srdečním selháním, nepravidelným srdečním tepem nebo vysokým krevním tlakem,
- zažívacími potížemi (zácpa, chronické pálení žáhy a poruchy trávení),
- vysokou teplotou (horečka),
- neschopností normálního pocení,
- problémy s ledvinami nebo potížemi s močením,
- poruchou hematoencefalické bariéry (bariéry oddělující krev a mozkovou tkáň).

Pokud si nejste jistý(á), zda se některá z výše uvedených poruch netýká vašeho dítěte, poraďte se, než začnete přípravek Sialanar podávat, s lékařem nebo lékárníkem.

Pěčovatel má přerušit léčbu a požádat předepisujícího lékaře o radu v případě výskytu:

- zápalu plic (pneumonie)
- alergické reakce
- zadržování (retence) moči
- změn chování
- zácpy
- horečky

Nevystavujte dítě vysokým nebo velmi teplým teplotám (teplé počasí, vysoká pokojová teplota), aby se zabránilo přehřátí a možnému úpalu. Během teplého počasí se informujte u lékaře dítěte, zda nemá být dávka přípravku Sialanar snížena.

Snížené slinění může zvýšit riziko vzniku zubního onemocnění, proto je nutné zuby dítěte denně čistit kartáčkem a mají se podstupovat pravidelné zdravotní zubní prohlídky.

Dětem s onemocněním ledvin mohou být podávány nižší dávky.

Pokud se zdá, že se dítě necítí dobře, zkontrolujte mu puls. Informujte lékaře dítěte o velmi pomalém nebo velmi rychlém srdečním tepu.

Dlouhodobé užívání

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost přípravku Sialanar nebyly zkoumány při použití trvajícím déle než 24 týdnů. Nepřetržité používání přípravku Sialanar má být konzultováno s lékařem dítěte každé 3 měsíce, aby bylo možné zkontrolovat, zda je přípravek Sialanar nadále pro dítě vhodný.

Děti do 3 let

Nepodávejte tento přípravek dětem ve věku do 3 let, protože je dostupný v perorální formě (pro podávání ústy) a dávce určené speciálně pro použití u dětí a dospívajících ve věku od 3 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Sialanar

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které vaše dítě užívá, v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Užívání přípravku Sialanar, zejména s následujícími léčivými přípravky, může ovlivnit způsob, jakým přípravek Sialanar nebo uvedený léčivý přípravek působí, nebo může zvýšit riziko nežádoucích účinků:

- perorální dávka **chloridu draselného** v pevné lékové formě (viz výše bod „Dětem nebo dospívajícím nepodávejte přípravek Sialanar“)
- **anticholinergní léčivé přípravky** (viz výše bod „Dětem nebo dospívajícím nepodávejte přípravek Sialanar“)
- **spasmolytika** používaná k léčbě pocitu na zvracení, např. domperidon a metoklopropamid
- **topiramát** používaný k léčbě epilepsie
- **antihistaminika**, která se používají k léčbě některých alergií
- **neuroleptika/antipsychotika** (klozapin, haloperidol, fenothiazin) používaná k léčbě některých duševních onemocnění
- **myorelaxancia** (botulotoxin)
- **antidepresiva** (tricyklická antidepresiva)
- **opioidy** používané k léčbě silné bolesti
- **kortikosteroidy** používané k léčbě zánětlivých onemocnění

Pro získání dalších informací o léčivých přípravcích, kterým je nutno se vyvarovat během užívání přípravku Sialanar, se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství a kojení

Tento léčivý přípravek je určen pro použití u dětí a dospívajících. Přípravek Sialanar nesmí být podán, pokud je pacientka těhotná (nebo by mohla být těhotná) nebo pokud kojí (viz bod 2 „Dětem nebo dospívajícím nepodávejte přípravek Sialanar“). Konzultujte s lékařem dítěte, zda je nezbytné užívat antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Sialanar může ovlivňovat zrak a koordinaci. To může mít vliv na provádění kvalifikovaných úkonů, jako je řízení, jízda na kole nebo obsluha strojů. Po užití přípravku Sialanar nemá pacient řídit žádné vozidlo, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje, dokud nedojde k úplnému obnovení jeho zraku a koordinace. Pokud potřebujete dále poradit, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Sialanar obsahuje sodík a benzoát (E211)

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v maximální dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,3 mg benzoátu (E211) v 1 ml.

3. Jak se přípravek Sialanar používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Děti a dospívající od 3 do 18 let věku:

O správném dávkování přípravku Sialanar rozhodne Váš lékař. Počáteční dávka se vypočítá na základě tělesné hmotnosti dítěte. O navyšování dávek rozhodne lékař dítěte na základě tabulky uvedené níže a dávky budou záviset jak na účinku přípravku Sialanar, tak na jakýchkoliv nežádoucích účincích, které se u pacienta objeví (to je důvod, proč je v níže uvedené tabulce uvedeno několik úrovní dávek). V bodu 4 jsou uvedeny možné nežádoucí účinky v souvislosti s užíváním přípravku Sialanar. Má se o nich s lékařem dítěte hovořit při každé poradě s lékařem včetně těch, které se týkají zvýšení nebo snížení dávky, i kdykoli jindy, máte-li jakékoli obavy.

Dítě má být sledováno v pravidelných intervalech (alespoň každé 3 měsíce), aby bylo možné zkontrolovat, zda je přípravek Sialanar nadále pro dítě vhodnou léčbou.

Tělesná hmotnost	Úroveň dávky 1	Úroveň dávky 2	Úroveň dávky 3	Úroveň dávky 4	Úroveň dávky 5
kg	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4,0
23-27	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6,0
38-42	1,6	3,2	4,8	6,0	6,0
43-47	1,8	3,6	5,4	6,0	6,0
≥48	2,0	4,0	6,0	6,0	6,0

Dávku předepsanou vaším lékařem podejte dítěti třikrát denně.

Dávka by měla být podána hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Je důležité, aby byla dávka podávána ve stejnou dobu s ohledem na příjem potravy. Přípravek nepodávejte spolu s potravinami s vysokým obsahem tuku.

Cesta podání

Přípravek Sialanar se užívá ústy.

Pokyny k použití

Jak používat stříkačku pro perorální podání

Sejměte uzávěr s dětským bezpečnostním uzávěrem z lahvičky.

Vsuňte adaptér stříkačky s otvorem do hrdla lahvičky (to může provést lékárník).

Vsuňte konec stříkačky pro perorální podání do adaptéru stříkačky a ujistěte se, že je upevněn.



Přidržíte stříkačku pro perorální podání na místě a obraťte lahvičku dnem vzhůru. Jemně zatáhněte za píst tak, aby se posunul do správné úrovně (pro správné dávkování viz tabulky). Zkontrolujte, zda je píst ve správné úrovni. Maximální objem nejvyšší dávky je 6 ml.



Obraťte lahvičku dnem dolů.

Vyjměte stříkačku pro perorální podání tak, že držíte lahvičku a jemně otáčíte stříkačkou pro perorální podání.



Stříkačku pro perorální podání vsuňte dítěti do úst a pomalu stiskněte píst, aby došlo k jemnému uvolnění léčivého přípravku.

Po použití ponechte adaptér stříkačky v hrdlu lahvičky.

Znovu nasad'te uzávěr.

Stříkačku pro perorální podání je třeba po každém použití opatrně omýt teplou vodou a nechat uschnout (tj. třikrát denně). Stříkačku nemyjte v myčce na nádobí.

V případě, že je léčivý přípravek vašemu dítěti podáván sondou na krmení, po jeho podání propláchněte sondu 10 ml vody.

Jestliže jste podal(a) více přípravku Sialanar, než jste měl(a)

Je důležité se pokaždé ujistit, že je podána přesná dávka, aby se předešlo škodlivým účinkům přípravku Sialanar hlášeným v souvislosti s chybným dávkováním nebo předávkováním.

Před podáním přípravku Sialanar zkontrolujte, zda jste píst stříkačky posunul(a) do správné úrovně.

Pokud dítě dostalo příliš mnoho přípravku Sialanar, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, a to i v případě, že se zdá, že se dítě cítí dobře.

Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Sialanar

Další dávku podejte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) podávat přípravek Sialanar svému dítěti

Při přerušení léčby přípravkem Sialanar se neočekává výskyt abstinenčních příznaků. Lékař dítěte může rozhodnout o ukončení léčby přípravkem Sialanar, pokud nežádoucí účinky nelze zvládnout snížením dávky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek používat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

- zácpa – velmi časté
- potíže při močení (retence moči) – velmi časté
- pneumonie (závažná plicní infekce) – časté
- alergická reakce (vyrážka, svědění, červená vystouplá svědivá vyrážka (kopřivka), potíže s dýcháním nebo polykáním, závratě) – frekvence není známa

Následující nežádoucí účinky mohou být známkou závažné alergické reakce. Pokud dojde k jejich výskytu, vezměte dítě na nejbližší lékařskou pohotovost a přípravek vezměte s sebou.

- otoky především jazyka, rtů, obličeje nebo hrdla (možné příznaky angioedému) – frekvence není známa

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- sucho v ústech
- zácpa
- průjem
- zvracení
- zrudnutí
- prosáknutí nosní sliznice
- neschopnost zcela vyprázdnit močový měchýř (retence moči)
- snížená sekrece v dýchacích cestách
- podrážděnost

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- infekce horních cest dýchacích (hrudní infekce)
- pneumonie (závažná plicní infekce)
- infekce močových cest
- ospalost
- neklid
- horečka (pyrexie)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- vyrážka

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- zápach z úst (halitóza)
- plísňová infekce (moučnivka) v jícnu (kandidóza jícnu)
- abnormální kontrakce (stahy) zažívacího ústrojí při přijímání potravy (porucha gastrointestinální motility)
- porucha svalů a nervů ve střevě, která způsobuje překážku nebo zablokování (pseudoobstrukce)
- rozšíření zornice oka (mydriáza)
- mimovolní pohyby očí (nystagmus)
- bolest hlavy
- dehydratace
- žízeň v teplém počasí

Další nežádoucí účinky, které se vyskytují v souvislosti s anticholinergiky, ale jejich frekvence u glykopyrronia není známa

- alergická reakce (vyrážka, svědění, červená vystouplá svědivá vyrážka (kopřivka), potíže s dýcháním nebo polykáním, závratě)
- závažná alergická reakce (angioedém); mezi příznaky patří otoky především jazyka, rtů, obličeje nebo hrdla
- neklid; hyperaktivita; krátký rozsah pozornosti; frustrace; změny nálady; výbuchy zlosti nebo výbušné chování; nadměrná citlivost; vážnost nebo smutek; častý pláč; bázlivost
- nespavost (potíže se spánkem)
- zvýšený tlak v oku (který může způsobit glaukom); fotofobie (citlivost na světlo); suché oči
- zpomalení srdečního tepu následované zrychlením srdečního tepu, bušení srdce a nepravidelný srdeční tep
- zánět a prosáknutí sliznice vedlejších nosních dutin (sinusitida)
- pocit na zvracení (nauzea)
- suchá kůže

- snížená schopnost pocení, což může způsobit horečku a úpal
- nucení na močení

U pacientů s neurologickými poruchami, kteří Vám nemohou snadno sdělit, jak se cítí, může být někdy obtížné nežádoucí účinky rozpoznat.

Pokud se domníváte, že se po zvýšení dávky vyskytl nepříjemný nežádoucí účinek, je nutné snížit dávku na úroveň předchozí dávky a kontaktovat lékaře.

Informujte svého lékaře, pokud si u dítěte všimnete změn v chování nebo jakékoliv jiné změny.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sialanar uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Tento léčivý přípravek musí být spotřebován do 2 měsíců od prvního otevření lahvičky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek Sialanar se nemá používat v případě, že byl obal otevřen nebo poškozen.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sialanar obsahuje

Léčivou látkou je glycopyrronium.

Jeden ml roztoku obsahuje glycopyrronii bromidum 400 mikrogramů, což odpovídá glycopyrronium 320 mikrogramů.

Dalšími složkami jsou natrium-benzoát (E211) (viz bod 2, „Sialanar obsahuje sodík a benzoát“), tekuté malinové aroma (obsahující propylenglykol E1520), sukralóza (E955), kyselina citronová (E330) a čištěná voda.

Jak přípravek Sialanar vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Sialanar perorální roztok je čirá, bezbarvá tekutina. Je dodáván v jantarové skleněné lahvičce o obsahu 60 ml nebo 250 ml a v krabičce. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku, jednu 8ml stříkačku pro perorální podání a jeden adaptér stříkačky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1

Irsko

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.