

הנדון: הודעה על עידכון עלון לצרכן ועלון לרופא
Rybrila - רייברילה

ברצוננו להודיעכם על עידכון עלוני התכשיר שבנדון.

ההתוויה המאושרת:

Rybrila is indicated for symptomatic treatment of severe sialorrhoea (chronic pathological drooling) in children and adolescents aged 3 years and older with chronic neurological disorders

מרכיב פעיל:

GLYCOPYRRONIUM (AS BROMIDE) 0.16 mg

צורת מינון:

Solution (oral)

בפירוט שלהלן מובא המידע בו בוצעו שינויים מהותיים בלבד. תוספת טקסט או טקסט בעל שינוי משמעותי מסומן בצבע. מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה.

עלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- לילדך יש רגישות (אלרגיה) לגליקופירוניום ברומיד או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה
- לילדך יש גלאוקומה (לחץ תוך עיני מוגבר)
- לילדך יש מיאסטניה גרביס – מצב המוביל לחולשת שרירים ולעייפות
- לילדך יש חסימה של הקיבה או של המעי הגורמת להקאה, לכאבי בטן ולחסימת מעיים שיתוקית
- לילדך יש ערמונית מוגדלת
- לילדך יש חוסר יכולת לרוקן באופן מלא את שלפוחית השתן (אצירת שתן)
- לילדך יש מחלת כליה סופנית כרונית המצריכה דיאליזה
- ~~ילדך הינה בהיריון או מניקה~~
- ילדך נוטל תכשירי אשלגן כלורי מוצקים
- ילדך נוטל תרופות אנטי כולינרגיות

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בתרופה ספר לרופא אם ילדך:

- סובל מריפלוקס קיבתי (מצב בו תכולה מהקיבה חוזרת לושט).
- סובל מקוליטיס כיבית (דלקת כרונית של המעי הגס שיכולה לגרום לכאבי בטן, לשלשולים ולדימום רקטלי).
- **סובל מעצירויות קיימות טרם הטיפול בתרופה.**
- לקה בהתקף לב או סובל ממחלת לב, מקצב לב לא סדיר או מלחץ דם גבוה, כיוון שהתרופה יכולה לגרום לשינוי בקצב הלב הרגיל.
- סובל מקצב לב מהיר מהרגיל (מצב היכול להיגרם כתוצאה מפעילות יתר של בלוטת התריס, אי ספיקת לב או ניתוח לב).
- מתוכנן לעבור ניתוח (לרבות ניתוח דנטלי) בו ייעשה שימוש בחומרי הרדמה באינהלציה, כיוון

- שהתרופה יכולה לגרום לשינוי בקצב הלב הרגיל.
- סובל משלשול, במיוחד אם יש פיוס מעיים (סטומה).
- סובל מחום או אם יש הטמפרטורה גבוהה בסביבה החיצונית (לדוגמה: מזג אוויר חם בחוץ
- וטמפרטורה גבוהה בחלל החדר), כיוון שהתרופה מפחיתה הזעה ובכך פוגמת ביכולת הגוף לקרר את עצמו. הרופא עשוי להפחית באופן זמני את המינון הניתן.
- סובל ממחלת כליה, כיוון שיייתכן שיהיה צורך להפחית את מינון התרופה.
- סובל מפגיעה במחסום דם-מוח (לדוגמה: שאנט (דלף) גידול במוח ונפיחות במוח יכולים לפגוע
- במחסום דם-מוח).
- סובל מאי סבילות לסוכרים מסוימים כיוון שהתרופה מכילה סורביטול.

בנוסף, יש להפסיק את הטיפול ולפנות לרופא אם ילדך סובל מהמצבים הבאים:

- נראה לא טוב ויש לו קצב לב מהיר מאוד או איטי מאוד.
- עצירות.
- דלקת ריאות.
- שינויים בהתנהגות.

לאחר הערכת האירועים, הרופא יחליט האם יש להמשיך בטיפול והאם נדרשת הפחתת מינון. אם אינך בטוח אם אחד מהמקרים לעיל חל על ילדך, פנה אל הרופא או אל הרוקח לפני מתן רייברילה.

רייברילה מפחיתה ייצור רוק, מצב שיכול להגביר את הסיכון למחלות דנטליות, ועל כן יש להקפיד על צחצוח השיניים באופן יומיומי ועל בדיקות שיניים בשגרה.

יעילות ובטיחות רייברילה בשימוש ארוך טווח לא נחקרו מעבר ל-24 שבועות הטיפול המומלצים. בשימוש ממושך, יש להיוועץ עם רופא הילדים בכל 3 חודשים. שימוש ממושך יעשה לאחר התייעצות עם רופא הילדים כדי לבדוק האם התרופה היא עדיין הטיפול המתאים עבור ילדך.

ילדים ומתבגרים

רייברילה אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל 3 שנים.

התייעץ עם הרופא או עם הרוקח לפני נטילת התרופה אם ילדך מתחת לגיל 3 שנים.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אם הילד לוקח, או אם לקח לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם הוא לוקח:

- תרופות דומות אחרות כגון אוקסיבוטנין: אם הרופא מנחה אותך לשלב רייברילה עם תרופה דומה נוספת כגון אוקסיבוטנין, יהיה צורך להפחית את המינון בשל סיכון מוגבר לתופעות לוואי כגון יובש בפה, אצירת שתן ועצירות, במתן משולב של תרופות דומות אלו
- נוגדי דכאון כגון אמיטריפטילין, קלומיפרמין, לופפרמין או אימיפרמין (נוגדי דכאון טריציקליים) או מעכבי MAO כגון פנלזין, מוקלובמיד, רסגילין, סליגילין או טרנילציפרומין
- פנוטיאזינים כגון כלורפרומזין, פלופנאזין, פרוכלורפרזין או טריפלואופרזין המשמשים לטיפול בבעיות נפשיות או בבחילה, בהקאות או בוורטיגו
- אנטיהיסטמינים כגון פרומטזין לטיפול באלרגיות
- פראסימפטומיטיים כגון קרבכול, נאוסטיגמין או פיסוסטיגמין המשפיעים על מעבר מסרים עצביים לשרירים

- **חומרים הגורמים לריפיון שרירי השלד (רעלן הבוטוליניום – botulinum toxin)**
- **תרופות ממשפחת האופיואידים המשמשות להקלה בכאב חמור**
- קורטיקוסטירואידים כגון פרדניזולון לטיפול במגוון מצבים לרבות אסטמה ודלקות
- חומרי הרדמה באינהלציה הניתנים לפני ניתוח (לרבות אצל רופא שיניים)
- קלוצפין או הלופרידול לטיפול בסכיזופרניה
- נפופם לטיפול בכאב חריף וכרוני
- דומפרידון או מטוקלופרמיד לטיפול בבחילה ובהקאות
- אמנטדין או לבודופה לטיפול במחלת הפרקינסון
- ממנטין לטיפול באלצהיימר
- טבליות דיגוקסין בהתמוססות איטית, דיסופירמיד או אטנולול, לטיפול בבעיות לב
- מטפורמין לטיפול בסוכרת סוג 2
- טבליות גליצריל טריניטרט לטיפול בתעוקת חזה. ייתכן שהן לא יתמוססו מתחת ללשון כנדרש בשל היובש בפה הנגרם מהתרופה
- טופירמט או זוניסמיד, לטיפול באפילפסיה ולמניעת מיגרנות
- אשלגן כלורי לרבות בטבליות [ראה סעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם"]
- תרופות אנטיכולינרגיות

שימוש בתרופה ומזון

ההשפעה של רייברילה עלולה להיפגע כאשר נלקחת עם מזון עתיר שומן.
לכן, יש לתת את התרופה לפחות שעה אחת לפני או שעתיים אחרי ארוחת.
אין לתת עם מזון עתיר שומן.
יש לדבר עם הרופא של הילד אם נדרשת נטילה עם ארוחה.
יש לנטול את התרופה לפחות שעה אחת לפני האוכל או שעתיים אחרי.
יש להימנע ממזון עתיר שומן. נוכחות של מזון עתיר שומן מפחיתה את הזמינות הביולוגית של התרופה אם-
 ניתנת זמן קצר לאחר ארוחה. לכן, יש לתת את התרופה לפחות שעה לפני או שעתיים אחרי האוכל. אם הצרכים-
 הספציפיים של הילד דורשים מתן תרופה עם מזון, מתן התרופה צריך להתבצע באופן קבוע בזמן הארוחה.

היריון, הנקה ופוריות

רייברילה אינה מומלצת אם נוטלת ילדתך המטופלת בהיריון או מניקה. אם ילדתך בהיריון או מניקה, חושבת שיתכן שילדתך בהיריון או מתכננת להרות, התייעצי עם הרופא המטפל לפני נטילת התרופה.
אין לנטול רייברילה אם ילדתך בהיריון או מניקה.
יש לדון בצורך בשימוש באמצעי מניעה עם הרופא.

נהיגה ושימוש במכונית

רייברילה עשויה לגרום למטופל לתחושת ישנוניות אשר יכולה לפגוע ביכולת לנהוג ולהפעיל מכונית. אין לעסוק בפעילות הדורשת ערנות כגון נהיגה והפעלת מכונית כל עוד תופעות אלה אינן חולפות. באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

רייברילה מכילה **175 מ"ג** סורביטול (E420) **בכל 1 מ"ל**. סורביטול הוא מקור לפרוקטוז.
 אם נאמר לך על ידי הרופא שיש לילד אי סבילות לסוכרים מסוימים, או אם לילדך אובחנה אי-סבילות תורשתית לפרוקטוז (Hereditary fructose intolerance), הפרעה גנטית נדירה שבה אדם אינו יכול לפרק פרוקטוז, דבר עם הרופא לפני שילדך מקבל תרופה זו. סורביטול עלול לגרום לאי-נוחות במערכת העיכול ולאפקט משלשל קל.
יש להיוועץ עם הרופא בטרם נטילת התכשיר.

רייברילה מכילה סודיום פרופיל פראהידרוקסיבנזואט (E217) וסודיום מתיל פראהידרוקסיבנזואט (E219). חומרים אלו עלולים לגרום לתגובה אלרגית (אפילו זמן מה לאחר נטילתם) ובמקרים חריגים לעווית הסמפונות (היצרות של דרכי האוויר). התרופה מכילה נתרן בכמות של פחות מ-23 מ"ג ל-1 מ"ל ולכן נחשבת נטולת נתרן.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או עם הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ולאופן הטיפול בתכשיר. **השתמש רק במזרק המצורף לאריזת המוצאתכשיר.**

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. התרופה הינה לשימוש דרך הפה בלבד.

הוראות שימוש:

- יש לתת את המנה שנקבעה על ידי הרופא 3 פעמים ביום.
- הסר את פקק קשה הפתיחה מהבקבוק (A).
- הכנס את מתאם המזרק עם הפתח לצוואר הבקבוק (ייתכן שהרוקח עשה זאת) (B).
- הכנס את קצה המזרק לתוך הפתח שבצוואר הבקבוק, וודא שהוא במקומו (C).
- למילוי המזרק, הפוך את הבקבוק. בעוד המזרק מוחזק במקומו, משוך בעדינות את הבוכנה כלפי מטה לשאיבת התרופה עד לסימון הנפח המתאים על גבי המזרק. בדוק שאכן נשאב הנפח המתאים (D).
- הנפח המרבי המתאים למנה הגבוהה ביותר הינו 15 מ"ל.
- הפוך בחזרה את הבקבוק ונתק בעדינות את המזרק מפתח הבקבוק בתנועה סיבובית (E).
- הזלף את תכולת המזרק באיטיות ובעדינות לפיו של הילד.
- לאחר השימוש יש להשאיר את מתאם המזרק על צוואר הבקבוק.
- שטוף את המזרק היטב במים חמימים וייבש אותו לאחר כל שימוש.

אם הילד מקבל את התרופה באמצעות צינורית הזנה, יש לשטוף את הצינורית עם 20 מ"ל מים לאחר מתן התרופה. התרופה אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל 3 שנים.

התייעץ עם הרופא או עם הרוקח לפני נטילת התרופה אם ילדך מתחת לגיל 3 שנים.

שימוש בילדים ובמתבגרים מעל גיל 3:

המינון ההתחלתי יחושב על פי משקל הילד.

המינון ייקבע על ידי הרופא בהסתמך על הטבלה מטה ועל השפעת התרופה ותופעות הלוואי שחווה המטופל.

סעיף 4, כולל תופעות לוואי אפשריות בשימוש בתרופה במתן דרך הפה. יש להיוועץ ברופא הילדים בנוגע לתופעות אלו, לרבות במקרים של העלאת או הפחתת מינון, וכן בכל מקרה אחר שבו מתעורר חשש. יש לעקוב אחר מצבו של הילד באופן קבוע כדי לוודא שהטיפול בתרופה במתן דרך הפה עדיין מתאים לו.

את המנה שנקבעה יש לתת 3 פעמים ביום (לדוגמה, עבור מינון של 1.5 מ"ל יש לתת 1.5 מ"ל X 3 פעמים ביום).

משקל	מנה רמה	מנה רמה	מנה רמה	מנה רמה	מנה רמה
------	---------	---------	---------	---------	---------

(ק"ג)	1 (מ"ל)	2 (מ"ל)	3 (מ"ל)	4 (מ"ל)	5 (מ"ל)
13-17	1.5	3	4.5	6	7.5
18-22	2	4	6	8	10
23-27	2.5	5	7.5	10	12.5
28-32	3	6	9	12	15
33-37	3.5	7	10.5	14	15
38-42	4	8	12	15	15
43-47	4.5	9	13.5	15	15
≥48	5	10	15	15	15

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש ברייברילה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, ייתכן שהילד לא יסבול מאף אחת מהן.

אם הבחנת באחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות, הפסק את השימוש בתרופה וספר לרופא מיד:

- תגובה אלרגית חמורה (התנפחות של הלשון, השפתיים, הפנים או הגרון) – שכיחות לא ידועה
- עצירות – שכיח מאוד
- אצירת שתן (חוסר יכולת לרוקן באופן מלא את שלפוחית השתן) – שכיח
- דלקת ריאות – שכיח
- תגובה אלרגית (סרפדת, קושי בנשימה או בבליעה, גרד) – לא שכיח
- חום – שכיח
- שינויים התנהגותיים כגון שינוי מצב רוח, רגזנות – שכיח מאוד

תופעות לוואי נוספות על-פי שכיחותן

תופעות לוואי שכיחות מאוד (Very common) – תופעות שמופיעות ביותר ממשמש 1 מתוך 10:

- יובש בפה
- ~~עצירות~~
- שלשולים
- הקאות
- ~~שינוי התנהגותי (שינויים התנהגותיים כוללים: עצבנות, ישנוניות, חוסר מנוחה, פעילות יתר, טווח קשב קצר, תסכול, רגזנות, שינוי מצב רוח, התפרצויות זעם, התנהגות פרועה, רגישות יתר, רצינות יתר, עצבות, בכי תכוף, פחדנות)~~
- הסמקה (אדמומיות)
- גודש באף
- הפחתת הפרשות **בחה**
- **הפחתת הפרשות ממערכת הנשימה התחתונה בדרכי האוויר**

תופעות לוואי שכיחות (Common) – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:

- **דלקת ריאות/זיהום בדרכי הנשימה העליונות**
- **אצירת זיהום בדרכי השתן**
- **חוסר אי שקט**
- **חום גבוה (פירקסיה) פריחה**

תופעות לוואי שאינן שכיחות (Uncommon) – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000:

- **תגובה אלרגית**
- **כאב ראש**
- **ניד עיניים (ניסטגמוס – תנועות עיניים בלתי רצונית)**
- **ריח רע מהפה**
- **סרפדת (Hives)**
- **דימום מהאף**
- **זיהום קנדידה בוושט**
- **התרחבות האישונים (Mydriasis)**
- **התייבשות**
- **צמא**
- **דחיפות למתן שתן**
- **נדודי שינה (אינסומניה)**
- **פרבוס (החמרה) הפרעה בתנועתיות מערכת העיכול**
- ~~נדודי שינה (אינסומניה)~~
- חסימה מדומה של מערכת העיכול
- ~~הפרעה בתנועתיות מערכת העיכול~~
- ~~זיהום קנדידה בוושט~~
- ~~ריח רע מהפה~~
- ~~ניד עיניים (ניסטגמוס – תנועות עיניים בלתי רצונית)~~
- ~~סרפדת (Hives)~~
- ~~דחיפות למתן שתן~~
- ~~התייבשות~~
- ~~צמא~~
- **סחרחורת**

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

- ~~כאב ראש~~
- ~~ישנוניות~~
- ~~עיפות~~
- ~~סחרחורת~~
- בחילה
- **גלאוקומה של זווית צרה**
- **רגישות לאור**
- **יובש בעיניים**
- ~~זיהום בדרכי הנשימה העליונות~~
- ~~דלקת באוזן התיכונה (אטיטיס מדיה)~~
- ~~דלקת גרון סטרפטוקוקלית~~
- ~~זיהום בדרכי השתן~~
- ~~התרחבות האישונים (Mydriasis)~~
- ~~ראייה מטושטשת~~
- ~~גלאוקומה של זווית צרה~~
- ~~רגישות לאור~~
- ~~יובש בעיניים~~
- אנגיואדמה

- ברדיקרדיה
- ~~דימום מהאף~~
- סינוסיטיס
- ~~פריחה~~
- יובש בעור
- עצירת הזעה

1 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 1ml of oral solution contains 0.20mg Glycopyrronium bromide [which is equivalent to 0.16mg Glycopyrronium]

Excipient(s) with known effect:

Sorbitol (E420): **175 mg per 1 ml**

Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219)

Sodium propyl parahydroxybenzoate (E217)

4.4 Special warnings and precautions for use

Anticholinergic effects

Anticholinergic effects such as urinary retention, constipation and overheating due to inhibition of sweating are dose dependent. Monitoring by physicians and caregivers is required with adherence to the management instructions below:

Management of important anticholinergic side effects

The carer should stop treatment and seek advice from the prescriber in the event of:

- constipation
- urinary retention
- pneumonia
- allergic reaction
- pyrexia
- very hot weather
- changes in behaviour

After evaluating the event, the prescriber will decide if treatment should remain stopped or if this should continue at a lower dose.

Lack of long-term safety data

Safety data are not available beyond 24 weeks treatment duration. Given the limited long- term safety data available and the uncertainties around the long term use of the product, the treatment duration should be kept as short as possible. If continuous treatment is needed (e.g. in a palliative setting) or the treatment is repeated intermittently (e.g. in the non palliative setting treating chronic disease) benefits and risks should be carefully considered on a case by case basis and treatment should be closely monitored.

Mild to moderate sialorrhoea

Due to the low potential benefit and the known adverse effect profile, Rybriila should not be given to children with mild to moderate sialorrhoea

Cardiac disorders

Rybriila should be used with caution in patients with acute myocardial infarction,

hypertension, conditions characterised by tachycardia (including hyperthyroidism, cardiac insufficiency, cardiac surgery) because of the increase in heart rate produced by its administration, coronary artery disease and cardiac arrhythmias.

Due to the potential change to normal heart rhythm, Rybrila should be used with caution in patients receiving inhalation anaesthesia.

Gastro-intestinal disorders

Rybrila oral solution should be used with caution in **patients with** gastro-oesophageal reflux disease, ulcerative colitis, pre-existing constipation **and diarrhoea**, ~~acute myocardial infarction, hypertension, conditions characterised by tachycardia (including hyperthyroidism, cardiac insufficiency, cardiac surgery) because of the increase in heart rate produced by its administration, coronary artery disease and cardiac arrhythmias.~~ Diarrhoea may be an early symptom of incomplete intestinal obstruction, especially in patients with ileostomy or colostomy. In this instance treatment with this drug would be inappropriate and possibly harmful.

~~Due to the potential change to normal heart rhythm, Rybrila should be used with caution in patients receiving inhalation anaesthesia.~~

~~Diarrhoea may be an early symptom of incomplete intestinal obstruction, especially in patients with ileostomy or colostomy. In this instance treatment with this drug would be inappropriate and possibly harmful.~~

As Rybrila inhibits sweating, patients with increased temperature should be observed closely. In the presence of a high environmental temperature, heat prostration (fever and heat stroke due to decreased sweating) can occur with use of Rybrila oral solution.

Dental

Since reduced salivation can increase the risk of oral cavities and periodontal diseases, it is important that patients receive adequate daily dental hygiene and regular dental health checks.

Respiratory disorders

Glycopyrronium can cause thickening of secretions, which may increase the risk of respiratory infection and pneumonia (see section 4.8). Glycopyrronium should be discontinued if pneumonia is present.

CNS adverse events

Increased central nervous system effects have been reported in clinical trials including: irritability; drowsiness; restlessness; overactivity; short attention span; frustration; mood changes; temper outbursts or explosive behaviour; excessive sensitivity; seriousness or sadness; frequent crying episodes; fearfulness. Behavioural changes should be monitored.

As a consequence of its quaternary charge glycopyrronium has limited ability to penetrate the blood brain barrier, although the extent of penetration is unknown. Caution should be exercised in children with compromised blood brain barrier eg. Intraventricular shunt, brain tumour, encephalitis.

Renal disorders

Because of prolongation of renal elimination, repeated or large doses of Rybrila should be avoided in patients with uraemia.

~~Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine. This is due to the presence of sorbitol (E420) in this medicine.~~

~~Rybrila contains sodium propyl parahydroxybenzoate (E217) and sodium methyl parahydroxybenzoate (E219). These may cause allergic reactions (possibly delayed).~~

~~This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per maximum dose, i.e. essentially is 'sodium free'.~~

Paediatric population – children younger than 3 years

Rybrila is not recommended for use in children younger than 3 years of age.

Growth and development

The effects of glycopyrronium on the reproductive system have not been investigated. Whilst clinical studies do not report any short or long-term effect of glycopyrronium on neurodevelopment or growth, no studies have been conducted to specifically address these issues.

Anticholinergic effects

~~Anticholinergic effects such as urinary retention, constipation and overheating due to inhibition of sweating are dose dependent. Monitoring by physicians and caregivers is required with adherence to the management instructions below:~~

Management of important anticholinergic side effects

~~The carer should stop treatment and seek advice from the prescriber in the event of:~~

- ~~• constipation~~
- ~~• urinary retention~~
- ~~• pneumonia~~
- ~~• allergic reaction~~
- ~~• pyrexia~~
- ~~• very hot weather~~
- ~~• changes in behaviour~~

~~After evaluating the event, the prescriber will decide if treatment should remain stopped or if this should continue at a lower dose.~~

Lack of long term safety data

~~Safety data are not available beyond 24 weeks treatment duration. Given the limited long term safety data available and the uncertainties around the long term use of the product, the treatment duration should be kept as short as possible. If continuous treatment is needed (e.g. in a palliative setting) or the treatment is repeated intermittently (e.g. in the non-palliative setting treating chronic disease) benefits and risks should be carefully considered on a case by case basis and treatment should be closely monitored.~~

Mild to moderate sialorrhoea

~~Due to the low potential benefit and the known adverse effect profile, Rybrila should not be given to children with mild to moderate sialorrhoea~~

~~Since reduced salivation can increase the risk of oral cavities and periodontal diseases, it is important that patients receive adequate daily dental hygiene and regular dental health checks.~~

~~CNS adverse events~~

~~Increased central nervous system effects have been reported in clinical trials including: irritability, drowsiness, restlessness, overactivity, short attention span, frustration, mood changes, temper outbursts or explosive behaviour, excessive sensitivity, seriousness or sadness, frequent crying episodes, fearfulness. Behavioural changes should be monitored.~~

~~As a consequence of its quaternary charge glycopyrronium has limited ability to penetrate the blood brain barrier, although the extent of penetration is unknown. Caution should be exercised in children with compromised blood brain barrier eg: Intra-ventricular shunt, brain tumour, encephalitis.~~

~~Growth and development~~

~~The effects of glycopyrronium on the reproductive system have not been investigated. Whilst clinical studies do not report any short or long term effect of glycopyrronium on neurodevelopment or growth, no studies have been conducted to specifically address these issues.~~

Sorbitol

Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance (HFI) should not take this medicine. This is due to the presence of sorbitol (E420) in this medicine. Sorbitol may cause gastrointestinal discomfort and mild laxative effect.

Sodium propyl parahydroxybenzoate and sodium methyl parahydroxybenzoate
Rybrila contains sodium propyl parahydroxybenzoate (E217) and sodium methyl parahydroxybenzoate (E219). These may cause allergic reactions (possibly delayed).

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per maximum dose, i.e. essentially is 'sodium free'

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been preformed.

Paediatric population

There are limited data available relating to interactions with other medicinal products in the paediatric age group.

The following medicinal product interaction information is relevant to glycopyrronium.

Contraindication of concomitant use

Concomitant use of the following medicinal products is contraindicated (see section 4.3)

- Potassium chloride solid oral dose products: glycopyrronium may potentiate the risk of upper gastrointestinal injury associated with oral solid formulations of potassium chloride due to increased**

gastrointestinal transit time creating a high localized concentration of potassium ions. An association with upper GI bleeding and smallbowel ulceration, stenosis, perforation, and obstruction has been observed.

- Anticholinergic medicines: concomitant use of anticholinergics may increase the risk of anticholinergic side effects. Anticholinergics may delay the gastrointestinal absorption of other anticholinergics administered orally and also increase the risk of anticholinergic side effects.

Concomitant use to be considered with caution including dose adjustment

Class interactions

Many drugs have antimuscarinic effects; concomitant use of two or more of such drugs can increase side-effects such as dry mouth, urine retention and constipation. Concomitant use can also lead to confusion in the elderly. The Rybrila dosage may need to be decreased in patients receiving two or more antimuscarinic drugs concomitantly.

Increased antimuscarinic side-effects: amantadine; tricyclic antidepressants; antihistamines; clozapine; disopyramide; MAOIs; nefopam; memantine; phenothiazines (increased antimuscarinic side effects of phenothiazines but reduced plasma concentrations)

Rybrila dosage may need to be decreased in patients receiving two or more antimuscarinic drugs concomitantly.

Possibly increased antimuscarinic side effects: tricyclic (related) antidepressants

~~Anticholinergic agents may delay absorption of other medication given concomitantly.~~

Concurrent administration of anticholinergics and corticosteroids may result in increased intraocular pressure.

Corticosteroids: Steroid-induced glaucoma may develop with topical, inhaled, oral or intravenous, steroid administration. Concomitant use may result in increased intraocular pressure via an open- or a closed-angle mechanism (see contraindications).

Concurrent use with slow-dissolving tablets of digoxin, atenolol or metformin may result in increased serum levels of these medicines.

~~Concurrent use with parasympathomimetics may antagonise the effect.~~

Specific interactions

Skeletal muscle relaxants: Concurrent use of anticholinergics after administration of skeletal muscle relaxants may potentiate systemic anticholinergic effects.

Use of anticholinergics after administration of botulinum toxin may potentiate systemic anticholinergic effects;

Opioids: active substances such as pethidine and codeine may result in additive central nervous system and gastrointestinal adverse effects, and increase the risk of severe constipation or paralytic ileus and CNS depression. If concomitant use cannot be avoided, patients should be monitored for potentially excessive or prolonged CNS depression and constipation.

Antispasmodics: Domperidone/Metoclopramide: Rybrila may antagonize the pharmacologic effects of on gastro-intestinal prokinetic active substances such as Domperidone and Metoclopramide activity

Topiramate and zonisamide: Rybrila may potentiate the effects of oligohidrosis and hyperthermia associated with the use of topiramate, particularly in paediatric patients. enhanced effect (reduction of sweating)

Levodopa: absorption of levodopa possibly reduced

Haloperidol: effects of haloperidol possibly reduced

Nitrates: possibly reduced effect of sublingual nitrates (failure to dissolve under the tongue owing to dry mouth)

~~Topiramate and zonisamide: enhanced effect (reduction of sweating)~~

Inhaled anaesthetics: potential change to normal heart rhythm

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during the treatment.

Pregnancy

There is limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Rybrila in pregnant women. The assessment of reproductive endpoints for glycopyrronium is limited (see section 5.3). Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of glycopyrronium bromide during pregnancy.

There are no data on the use of Rybrila-Oral solution in pregnant women. The assessment of reproductive endpoints for glycopyrronium is limited (see section 5.3). Glycopyrronium is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

Breastfeeding

Available toxicological data in animals have shown excretion of glycopyrronium bromide and its metabolites in milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue from Rybrila therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Safety in breast-feeding has not been established. Use whilst breast feeding is contraindicated (see section 4.3).

4.8 Undesirable effects

System Organ Class/ Adverse reaction	Frequency
--------------------------------------	-----------

Immune system disorder	
Allergic reaction	Uncommon
Nervous system disorder	
Headache	Unknown
Somnolence	Unknown
Drowsiness	Unknown
Seizure (worsening)	Uncommon
Dizziness	UncommonUnknown

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/medDetails/176%2009%2037799%2099>

ניתן לקבל מודפסים על ידי פניה לחברת כצט בע"מ, רח' החרש 4 הוד השרון, 1-700-500-220

בברכה,
כצט בע"מ