

הנדון:

הודעה בדבר שינוי צורת כתיבת החומר הפעיל ועידכון עלון לרופא ועלון לצרכן
ריברילה Rybrila

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 BROMIDE) 0.16 mg

צורת מינון:

Solution (oral)

ברצוננו להודיעכם על עידכון צורת כתיבת החומר הפעיל של התכשיר שנדון בהלימה לטבלת המינונים בעלון לרופא

- מ-0.16mg/ml (AS BROMIDE) Glycopyrronium
- ל-0.2mg/ml Glycopyrronium bromide

כמו כן, ברצוננו לעדכן על שינויים בעלון לרופא ובעלון לצרכן. בפירוט שלהלן מובא המידע בו בוצעו שינויים מהותיים בלבד. תוספת טקסט או טקסט בעל שינוי משמעותי מסומן בצבע. מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה.

העדכונים בעלון לצרכן נעשו בסעיפים הבאים:

החומר הפעיל וכמותו:

כל 1 מ"ל תמיסה מכילים ~~0.16~~ 0.2 מ"ג גליקופירוניום (~~צברומיד~~)
Glycopyrronium (~~as~~-bromide) ~~0.16~~ 2 mg/mL
לרשימת החומרים הבלתי פעילים והאלרגנים בתכשיר ~~—~~ — ראה סעיף 6.

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
- ~~ילדתך 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 פיום 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 שיתכן 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.

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:

- **חומרים הגורמים לריפיון שרירי השלד (רעלן הבוטוליניום – botulinum toxin)**
- **תרופות ממשפחת האופיואידים המשמשות להקלה בכאב חמור**

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 ארוחות.
אין לתת עם מזון עתיר שומן.
יש לדבר עם הרופא של הילד אם נדרשת נטילה עם ארוחה.
יש ליטול 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 ילדתך בהיריון או מניקה. אם ילדתך בהיריון או מניקה, חושבת שיתכן שילדתך בהיריון או מתכננת להרות, התייעצי עם הרופא המטפל לפני נטילת התרופה.
אין ליטול רייברילה אם ילדתך בהיריון או מניקה.
יש לדון בצורך בשימוש באמצעי מניעה עם הרופא.

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

ישנם תכשירים נוספים המכילים גליקופירוניום ברומיד, אך לכל אחד מהם עלולה להיות דרך מתן שונה. קרא בעיון את הוראות השימוש בתרופה זו והתייעץ עם הרופא או הרוקח אם אינכם בטוחים. השתמש רק במזרק המצורף לאריזת התכשיר.

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 שחוה המטופל.

סעיף 4 כולל תופעות לוואי אפשריות בשימוש בתרופה. 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 עדיין מתאים לו.

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 **בחזה**

- **הפחתת הפרשות בדרכי האוויר ממערכת הנשימה התחתונה**

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

- **זיהום בדרכי הנשימה העליונות דלקת ריאות**

• **זיהום בדרכי**

- **אצירת השתן**
- **אי שקט**
- **חום גבוה (פירקסיה פריחה)**

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

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

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

- ~~כאב ראש~~
- ~~ישנוניות~~
- ~~עייפות~~
- ~~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~~
- **אנגיאדמה**

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

העדכונים בעלון לרופא נעשו בסעיפים הבאים:

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

In common with other antimuscarinics:

- Angle-closure glaucoma
- Myasthenia gravis (large doses of quaternary ammonium compounds have been shown to antagonise end plate nicotinic receptors).
- Pyloric stenosis
- Paralytic ileus
- Prostatic enlargement
- Urinary retention
- Severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73m² including those with end-stage renal disease requiring dialysis
- Intestinal obstruction
- ~~Pregnancy and breast-feeding~~
- Potassium chloride solid oral dose products
- Anticholinergic medicines

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, Rybriila should be used with caution in patients receiving inhalation anaesthesia.

Gastro-intestinal disorders

Rybriila oral solution should be used with caution in patients with gastro-oesophageal reflux disease, ulcerative colitis, pre-existing constipation and diarrhoea.

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 Rybriila 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 Rybriila 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

Rybriila oral solution should be used with caution in gastro-oesophageal reflux disease, ulcerative colitis, pre-existing constipation, 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, Rybriila 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 Rybriila 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 Rybriila oral solution.

Renal disorders

Because of prolongation of renal elimination, repeated or large doses of Rybriila 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.

Rybriila 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'.

Rybriila is not recommended indicated 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.

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
Rybriila 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'.

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. Intraventricular 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.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

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 administration of anticholinergics and corticosteroids may result in~~

~~increased intraocular pressure.~~

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

Topiramate and zonisamide: Rybriila may potentiate the effects of oligohidrosis and hyperthermia associated with the use of topiramate, particularly in paediatric patients

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 Rybriila 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 Rybriila-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 Rybriia 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	UncommonUnknown

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות

[.https://israeldrugs.health.gov.il/#!/medDetails/176%2009%2037799%2099](https://israeldrugs.health.gov.il/#!/medDetails/176%2009%2037799%2099)

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

בברכה,
כצט בע"מ