

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sialanar 320 microgrammi/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 400 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalenti a 320 microgrammi di glicopirronio.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni ml contiene 2,3 mg di sodio benzoato (E211).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della scialorrea severa (ipersalivazione patologica cronica) in bambini e adolescenti di età pari o superiore a 3 anni con patologie neurologiche croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Sialanar deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento di pazienti pediatriche con patologie neurologiche.

Posologia

A causa della mancanza di dati di sicurezza a lungo termine, si raccomanda un utilizzo intermittente di breve durata di Sialanar (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica – bambini e adolescenti di età pari o superiore a 3 anni

Lo schema di dosaggio del glicopirronio è basato sul peso del bambino, a partire da circa 12,8 microgrammi/kg per dose (equivalenti a 16 microgrammi/kg per dose di glicopirronio bromuro), tre volte al giorno e aumentando secondo le dosi indicate nella Tabella 1, ogni 7 giorni. La titolazione della dose deve essere continuata finché l'efficacia rimane bilanciata con gli effetti indesiderati, e aumentata o diminuita a seconda dei casi, fino a una dose singola massima di 64 microgrammi/kg di peso corporeo di glicopirronio o 6 ml (1,9 mg di glicopirronio, equivalenti a 2,4 mg di glicopirronio bromuro) tre volte al giorno, a seconda di quale è inferiore. Le titolazioni della dose devono essere effettuate parlandone con chi si prende cura del paziente in modo da valutare sia l'efficacia sia gli effetti indesiderati, fino al raggiungimento di una dose di mantenimento accettabile.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando la dose minima efficace, necessaria a controllare i sintomi. È importante che chi si prende cura del paziente controlli il volume della dose nella siringa prima della somministrazione. Il volume massimo della dose massima è di 6 ml. Nel caso di una reazione avversa anticolinergica nota che si verifica quando il dosaggio è aumentato, la dose deve essere ridotta alla dose inferiore precedente e l'evento monitorato (vedere paragrafo 4.4). Se

l'evento non si risolve, il trattamento deve essere interrotto. In caso di stipsi, ritenzione urinaria o polmonite (vedere paragrafo 4.8), il trattamento deve essere interrotto e il medico contattato. I bambini più piccoli possono essere più sensibili alle reazioni avverse e ciò deve essere tenuto presente quando si effettuano eventuali aggiustamenti del dosaggio. Dopo il periodo di titolazione della dose, la scialorrea del bambino deve essere monitorata, insieme a chi lo assiste, a intervalli che non superino i 3 mesi, per valutare le variazioni di efficacia e/o tollerabilità nel tempo, e la dose aggiustata di conseguenza.

La Tabella 1 mostra la dose in ml di soluzione da somministrare per ogni fascia di peso ad ogni aumento di dosaggio.

Tabella 1. Tabella di dosaggio per bambini e adolescenti con funzione renale normale

Peso	Livello di dosaggio 1	Livello di dosaggio 2	Livello di dosaggio 3	Livello di dosaggio 4	Livello di dosaggio 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 si riferisce a µg/kg di glicopirronio

*Dose singola massima in questa fascia di peso

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica (bambini di età <3 anni)

La sicurezza e l'efficacia del glicopirronio bromuro nei bambini di età compresa tra la nascita e <3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione adulta

Sialanar è indicato esclusivamente per la popolazione pediatrica. Vi è limitata evidenza clinico-sperimentale sull'uso di glicopirronio nella popolazione adulta con ipersalivazione patologica.

Anziani

Sialanar è indicato esclusivamente per la popolazione pediatrica. Gli anziani hanno un'emivita di eliminazione più lunga e una ridotta clearance del medicinale, nonché dati limitati a supporto dell'efficacia con un uso a breve termine. Pertanto, Sialanar non deve essere utilizzato in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con insufficienza epatica. Il glicopirronio viene eliminato prevalentemente dalla circolazione sistemica attraverso l'escrezione renale e non si ritiene che l'insufficienza epatica provochi un aumento clinicamente rilevante dell'esposizione sistemica a glicopirronio.

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (eGFR <90 - ≥30 ml/min/1,73 m²) le dosi devono essere ridotte del 30% (vedere Tabella 2).

Questo medicinale è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), compresi quelli con malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 2. Tabella di dosaggio per bambini e adolescenti con insufficienza renale da lieve a moderata

Peso	Livello di dosaggio 1	Livello di dosaggio 2	Livello di dosaggio 3	Livello di dosaggio 4	Livello di dosaggio 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 si riferisce a µg/kg di glicopirronio

*Dose singola massima in questa fascia di peso

Modo di somministrazione

Solo per uso orale.

La co-somministrazione con il cibo determina una marcata riduzione dell'esposizione sistemica al medicinale (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione deve avvenire almeno un'ora prima o almeno due ore dopo i pasti oppure a orari regolari rispetto all'assunzione di cibo. Gli alimenti ad alto contenuto di grassi devono essere evitati. Laddove specifiche esigenze del bambino determinino la necessaria co-somministrazione con il cibo, il medicinale deve essere sempre somministrato durante l'assunzione di cibo.

Inserire l'adattatore per siringa nel collo del flacone. Inserire l'estremità della siringa orale nell'adattatore per siringa e assicurarsi che sia ben ferma. Capovolgere il flacone. Tirare delicatamente lo stantuffo verso il basso fino al livello corretto (vedere le Tabelle 1 e 2 per la dose corretta). Ruotare il flacone in posizione verticale. Rimuovere la siringa orale. Posizionare la siringa orale all'interno della bocca del bambino e premere lentamente lo stantuffo per rilasciare dolcemente il medicinale. Se al bambino viene somministrato il medicinale attraverso un tubo di alimentazione, lavare il tubo con 10 ml di acqua dopo aver somministrato il medicinale.

La siringa orale deve essere lavata delicatamente con acqua calda e lasciata asciugare dopo ogni utilizzo (ossia tre volte al giorno). Non utilizzare la lavastoviglie.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento.

Glaucoma.

Ritenzione urinaria.

Insufficienza renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata, eGFR <30 ml/min/1,73 m²), inclusi i casi con malattia renale allo stadio terminale richiedente la dialisi.

Anamnesi di ostruzione intestinale, colite ulcerosa, ileo paralitico, stenosi pilorica e miastenia grave.

Trattamento concomitante con cloruro di potassio orale in formulazione solida e anticolinergici (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti anticolinergici

Gli effetti anticolinergici, quali la ritenzione urinaria, la stipsi e l'innalzamento della temperatura corporea dovuto all'inibizione della sudorazione, possono essere dose-dipendenti e difficili da valutare in un bambino disabile. È necessario un monitoraggio da parte dei medici e di chi assiste il paziente nel rispetto delle istruzioni di gestione di seguito elencate:

La persona che assiste il paziente deve interrompere il trattamento e rivolgersi al medico in caso di:

- stipsi
- ritenzione urinaria
- polmonite
- reazione allergica
- piressia
- clima molto caldo
- cambiamenti nel comportamento

Dopo aver valutato l'evento, il medico deciderà se il trattamento deve rimanere interrotto o se deve essere continuato a un dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Mancanza di dati di sicurezza a lungo termine

I dati di sicurezza pubblicati non sono disponibili oltre le 24 settimane di durata del trattamento. Considerati i limitati dati di sicurezza a lungo termine disponibili e le perplessità in merito al potenziale rischio di cancerogenicità, la durata totale del trattamento deve essere la più breve possibile. Se è necessario un trattamento continuo (ad esempio in ambito di cure palliative) o il trattamento è ripetuto in modo intermittente (ad esempio in ambito di cure non palliative per il trattamento di malattie croniche), i benefici e i rischi devono essere attentamente considerati caso per caso e il trattamento deve essere attentamente monitorato.

Scialorrea da lieve a moderata

A causa della bassa probabilità di beneficio e del profilo di effetti avversi noti, Sialanar non deve essere somministrato a bambini con scialorrea da lieve a moderata.

Patologie cardiache

Il glicopirronio deve essere usato con cautela in pazienti con infarto miocardico acuto, ipertensione, coronaropatia, aritmie e condizioni cardiache caratterizzate da tachicardia (tra cui tireotossicosi, insufficienza cardiaca, chirurgia cardiaca) a causa del potenziale aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e dei disturbi del ritmo, prodotti dalla sua somministrazione (vedere paragrafo 4.8). Si deve consigliare a chi assiste il paziente di misurare la frequenza (polso) se il bambino sembra non stare bene e riferisce una frequenza cardiaca molto veloce o molto lenta.

Patologie gastrointestinali

Gli antimuscarinici come il glicopirronio devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo, stipsi e diarrea preesistenti.

Disturbi dentali

Poiché la salivazione ridotta può aumentare il rischio di carie orale e malattie periodontali, è importante che i pazienti ricevano un'adeguata igiene dentale quotidiana e regolari controlli della salute dentale.

Disturbi respiratori

Il glicopirronio può causare ispessimento delle secrezioni, le quali possono aumentare il rischio di infezioni respiratorie e polmonite (vedere paragrafo 4.8). Il glicopirronio deve essere sospeso in caso di polmonite.

Reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale

Negli studi clinici è stato segnalato un aumento degli effetti sul sistema nervoso centrale, tra cui: irritabilità, sonnolenza, irrequietezza, iperattività, labilità attentiva, frustrazione, cambiamenti di umore, impeti di collera o comportamento esplosivo, eccessiva sensibilità, serietà o tristezza, frequenti episodi di pianto e paura (vedere paragrafo 4.8). I cambiamenti comportamentali devono essere monitorati.

Come conseguenza della sua carica quaternaria, il glicopirronio ha una limitata capacità di penetrare la barriera ematoencefalica, sebbene l'entità della penetrazione sia sconosciuta. Si deve usare cautela nei bambini con barriera ematoencefalica compromessa, ad esempio shunt intraventricolare, tumore cerebrale, encefalite.

Bambini di età inferiore ai 3 anni

Sialanar non è consigliato nei bambini di età inferiore ai 3 anni poiché esistono dati molto limitati sull'efficacia e la sicurezza del glicopirronio in questa fascia di età.

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima, cioè essenzialmente "senza sodio".

Sodio benzoato

Questo medicinale contiene 2,3 mg di sodio benzoato (E211) in ogni ml.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Popolazione pediatrica

Vi sono pochi dati disponibili in merito alle interazioni con altri medicinali nella fascia di età pediatrica.

Le seguenti informazioni sull'interazione del medicinale si riferiscono al glicopirronio.

Controindicazioni all'uso concomitante (vedere paragrafo 4.3)

Cloruro di potassio orale in formulazione solida

Il glicopirronio può potenziare il rischio di lesioni del tratto gastrointestinale superiore associato con formulazioni solide orali di cloruro di potassio, a causa di un aumento del tempo di transito gastrointestinale che crea un'elevata concentrazione localizzata di ioni potassio. È stata osservata un'associazione con sanguinamento gastrointestinale superiore e piccole ulcere intestinali, stenosi, perforazione e ostruzione.

Anticolinergici

L'uso concomitante di anticolinergici può aumentare il rischio di effetti indesiderati anticolinergici. Gli anticolinergici possono ritardare l'assorbimento gastrointestinale di altri anticolinergici somministrati per via orale e aumentare inoltre il rischio di effetti indesiderati anticolinergici.

Uso concomitante da valutare con cautela

Antispastici

Il glicopirronio può antagonizzare gli effetti farmacologici di principi attivi procinetici gastrointestinali come domperidone e metoclopramide.

Topiramato

Il glicopirronio può potenziare gli effetti di oligoidrosi e ipertermia associati all'uso di topiramato, particolarmente in pazienti pediatriche.

Antistaminici sedativi

Gli antistaminici sedativi possono avere effetti anticolinergici aggiuntivi. Può essere necessaria una riduzione della dose dell'anticolinergico e/o dell'antistaminico.

Neurolettici/antipsicotici

Gli effetti di principi attivi quali fenotiazine, clozapina e aloperidolo possono essere potenziati. Può essere necessaria una riduzione della dose dell'anticolinergico e/o del neurolettico/antipsicotico.

Rilassanti muscolo-scheletrici

L'uso di anticolinergici dopo la somministrazione della tossina botulinica può potenziare gli effetti anticolinergici sistemici.

Antidepressivi triciclici e inibitori della monoamino ossidasi (IMAO)

Gli antidepressivi triciclici e gli IMAO possono avere effetti anticolinergici aggiuntivi. Può essere necessaria una riduzione della dose dell'anticolinergico e/o degli antidepressivi triciclici e degli IMAO.

Oppioidi

Principi attivi come petidina e codeina possono provocare effetti avversi aggiuntivi gastrointestinali e sul sistema nervoso centrale, oltre ad aumentare il rischio di stipsi grave o ileo paralitico e depressione del sistema nervoso centrale. Se l'uso concomitante non può essere evitato, i pazienti devono essere monitorati per depressione del sistema nervoso centrale e stipsi potenzialmente eccessive o prolungate.

Corticosteroidi

Il glaucoma indotto da steroidi può svilupparsi con la somministrazione di steroidi per via topica, inalatoria, orale o endovenosa. L'uso concomitante può provocare un aumento della pressione intraoculare tramite un meccanismo ad angolo chiuso o aperto.

Altro

I medicinali con proprietà anticolinergiche (ad esempio antistaminici, antidepressivi) possono causare effetti parasimpaticolitici cumulativi, tra cui bocca secca, ritenzione urinaria, stipsi e confusione, oltre a un aumento del rischio di sindrome da intossicazione anticolinergica.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Se del caso, deve essere presa in considerazione una contraccezione efficace prima di trattare donne in età fertile.

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Sialanar nelle donne in gravidanza. La valutazione degli endpoint riproduttivi per il glicopirronio è limitata (vedere paragrafo 5.3). Il glicopirronio è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

La sicurezza nell'allattamento non è stata accertata. L'uso durante l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di Sialanar sulla fertilità maschile o femminile. La capacità riproduttiva nei ratti trattati con glicopirronio mostra una diminuzione del tasso di concepimento e del tasso di sopravvivenza allo svezzamento. Non vi sono dati sufficienti di dominio pubblico per valutare adeguatamente gli effetti sul sistema riproduttivo nei giovani adulti (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sialanar altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Gli effetti anticolinergici del glicopirronio possono causare vista offuscata, capogiri e altri effetti che possono compromettere la capacità del paziente di svolgere compiti che richiedono competenze come guidare, andare in bicicletta e utilizzare macchinari. Gli effetti indesiderati aumentano con l'aumentare della dose.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse sono comuni con il glicopirronio a causa dei suoi noti effetti farmacodinamici anticolinergici. Le reazioni avverse più comuni sono bocca secca (11%), stipsi (20%), diarrea (18%), vomito (18%), ritenzione urinaria (15%), vampate (11%) e congestione nasale (11%).

Le reazioni avverse sono più comuni con dosi più elevate e un uso prolungato.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in letteratura riguardanti le sperimentazioni cliniche che hanno utilizzato glicopirronio per la scialorrea nella popolazione pediatrica (di cui 2 studi clinici controllati con placebo, uno studio di sicurezza non controllato con glicopirronio usato per un periodo di 6 mesi e 3 studi di supporto con dati relativi alle reazioni avverse nella popolazione bersaglio) sono elencate attraverso la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Tabella 3). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascun effetto avverso si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Elenco delle reazioni avverse

Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
Polmonite	Comune
Infezione delle vie urinarie	Comune
Disturbi psichiatrici	
Irritabilità	Molto comune
Agitazione	Comune
Sonnolenza	Comune
Irrequietezza	Non nota
Iperattività	Non nota
Labilità attentiva	Non nota
Frustrazione	Non nota
Umore variabile	Non nota

Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Scoppio d'ira	Non nota
Disturbo esplosivo intermittente	Non nota
Emotività, timidezza e asocialità specifiche dell'infanzia o dell'adolescenza	Non nota
Sensazione di tristezza	Non nota
Pianto	Non nota
Paura	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Non comune
Insonnia	Non nota
Patologie dell'occhio	
Midriasi	Non comune
Nistagmo	Non comune
Glaucoma ad angolo chiuso	Non nota
Fotofobia	Non nota
Occhi secchi	Non nota
Patologie cardiache	
Rossore	Molto comune
Bradycardia transitoria	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Congestione nasale	Molto comune
Epistassi	Comune
Secrezioni bronchiali ridotte	Molto comune
Sinusite	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Bocca secca	Molto comune
Stipsi	Molto comune
Diarrea	Molto comune
Vomito	Molto comune
Alitosi	Non comune
Candidiasi esofagea	Non comune
Disturbo della motilità gastrointestinale	Non comune
Pseudo-ostruzione	Non comune
Nausea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eruzione cutanea	Comune
Secchezza della pelle	Non nota
Inibizione della sudorazione	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Ritenzione urinaria	Molto comune
Urgenza della minzione	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Piressia	Comune
Disidratazione	Non comune
Sete in ambiente caldo	Non comune
Angioedema	Non nota
Reazione allergica	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ritenzione urinaria

La ritenzione urinaria è una reazione avversa nota, associata ai farmaci anticolinergici (15%). Il trattamento con glicopirronio deve essere interrotto fino a quando la ritenzione urinaria non sia risolta.

Polmonite

La polmonite è una reazione avversa nota, associata ai farmaci anticolinergici (7,9%). Il trattamento con glicopirronio deve essere interrotto fino a quando la polmonite non sia risolta.

Stipsi

La stipsi è una reazione avversa nota, associata ai farmaci anticolinergici (30%). Il trattamento con glicopirronio deve essere interrotto fino a quando la stipsi non sia risolta.

Sistema nervoso centrale

Sebbene il glicopirronio abbia una limitata capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, un aumento degli effetti sul sistema nervoso centrale è stato riportato negli studi clinici (23%). Tali effetti devono essere discussi con chi assiste il paziente durante i controlli del trattamento e si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie cardiache

Il glicopirronio è noto per avere un effetto sulla frequenza cardiaca e sulla pressione sanguigna alle dosi utilizzate durante l'anestesia, sebbene gli studi clinici nei bambini con ipersalivazione cronica non abbiano dimostrato tale effetto. Un effetto sul sistema cardiovascolare deve essere preso in considerazione al momento di valutare la tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di glicopirronio può provocare la sindrome anticolinergica, prodotta dall'inibizione della neurotrasmissione colinergica nei siti dei recettori muscarinici. Le manifestazioni cliniche sono causate dagli effetti sul sistema nervoso centrale o sul sistema nervoso periferico, oppure da entrambi. Le manifestazioni comuni includono vampate, secchezza della pelle e delle mucose, midriasi con perdita di accomodazione, alterazione dello stato mentale e febbre. Le manifestazioni supplementari comprendono tachicardia sinusale, diminuzione dei rumori intestinali, ileo funzionale, ritenzione urinaria, ipertensione, tremolio e spasmi mioclonici.

Gestione

I pazienti che presentano tossicità anticolinergica devono essere trasportati alla più vicina struttura di emergenza dotata di funzionalità di soccorso avanzate. La decontaminazione gastrointestinale preospedaliera con carbone attivo non è consigliata a causa del rischio di sonnolenza e convulsioni, e il conseguente rischio di aspirazione polmonare. In ospedale, il carbone attivo può essere somministrato se le vie aeree del paziente possono essere adeguatamente protette. La fisostigmina salicilato è consigliata quando è presente tachidisritmia con conseguente compromissione emodinamica, convulsione intrattabile, grave agitazione o psicosi.

Ai pazienti e/o ai genitori/a chi li assiste deve essere consigliato di assicurarsi che ogni volta sia somministrata una dose esatta, al fine di prevenire le conseguenze dannose delle reazioni anticolinergiche del glicopirronio, osservate in caso di errori di dosaggio o di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per patologie gastrointestinali funzionali, anticolinergici sintetici, composti dell'ammonio quaternario, codice ATC: A03AB02.

Meccanismo d'azione

Il glicopirronio è un antimuscarinico contenente ammonio quaternario con effetti periferici simili a quelli dell'atropina.

Gli antimuscarinici sono inibitori competitivi delle azioni dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici dei siti effettori autonomi innervati dai nervi parasimpatici (postgangliari colinergici). Essi inibiscono anche l'azione dell'acetilcolina dove la muscolatura liscia è priva di innervazione colinergica.

Effetti farmacodinamici

La salivazione è mediata principalmente dall'innervazione parasimpatica delle ghiandole salivari. Il glicopirronio inibisce competitivamente i recettori muscarinici colinergici nelle ghiandole salivari e in altri tessuti periferici, riducendo così indirettamente il tasso di salivazione. Il glicopirronio ha uno scarso effetto sugli stimoli colinergici ai recettori nicotinici dell'acetilcolina, sulle strutture innervate dai neuroni colinergici postgangliari e sulla muscolatura liscia che risponde all'acetilcolina, ma che non ha innervazione colinergica.

Gli effetti antimuscarinici periferici che si verificano con l'aumentare della dose sono: diminuzione nella produzione di secrezioni salivari, bronchiali e delle ghiandole sudoripare; dilatazione delle pupille (midriasi) e paralisi dell'accomodazione (cicloplegia); aumento della frequenza cardiaca; inibizione della minzione e riduzione del tono gastrointestinale; inibizione della secrezione acida gastrica.

Efficacia e sicurezza clinica

I dati di efficacia controllati con placebo comprendono pazienti sottoposti a un trattamento della durata di 8 settimane. Non esistono dati controllati con placebo o comparatore oltre le 8 settimane.

Zeller *et al* 2012a hanno valutato l'efficacia del glicopirronio bromuro in soluzione orale (1 mg/5 ml) nella gestione dell'ipersalivazione, associata a paralisi cerebrale e ad altre condizioni neurologiche. Trentotto pazienti di età compresa tra 3 e 23 anni, dal peso di almeno 12,2 kg con ipersalivazione severa (indumenti umidi 5-7 giorni/settimana) sono stati randomizzati a un trattamento di otto settimane con glicopirronio (n = 20), 20-100 µg/kg (non superando i 3 mg in totale) tre volte al giorno, o al placebo corrispondente (n = 18). Nelle prime quattro settimane è stata svolta una titolazione individuale a fasi fisse a seconda della risposta, seguita dal trattamento di mantenimento di 4 settimane. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di pazienti responsivi, definito come percentuale indicante un miglioramento ≥ 3 punti alla Teacher's Drooling Scale modificata (mTDS). La popolazione dell'analisi primaria è stata rivalutata in modo da includere soltanto pazienti con un'età compresa tra 3 e 16 anni, il che ha permesso di avere 19 pazienti nel gruppo con soluzione orale di glicopirronio e 17 nel gruppo placebo. Il tasso di pazienti responsivi era definito come un miglioramento di almeno 3 punti alla scala mTDS.

Tasso di pazienti responsivi alla settimana 8	Miglioramento di almeno 3 punti alla scala mTDS	Miglioramenti medi alla scala mTDS
Glicopirronio	14 pazienti su 19 (73,7%)	3,94 punti (DS: 1,95; IC 95%: 2,97-4,91)
Placebo	3 pazienti su 17 (17,6%)	0,71 punti (DS: 2,14; IC 95%: -0,43-1,84)
valore p	p = 0,0011	p <0,0001

Inoltre, l'84% dei medici e il 100% dei genitori/chi assiste il paziente considerava utile il glicopirrolato rispetto al 41% e al 56%, rispettivamente, per il placebo ($p \leq 0,014$). I più frequenti eventi avversi occorsi durante il trattamento (glicopirrolato vs placebo) erano bocca secca, stipsi, vomito e congestione nasale.

La sicurezza e l'efficacia del glicopirronio sono state studiate in uno studio in aperto senza gruppo di controllo per un periodo di 24 settimane in bambini di età compresa tra 3 e 18 anni. Alla settimana 24/visita di uscita, il 52,3% (intervallo di confidenza al 95% 43,7-60,9) dei pazienti ($n = 130$) ha avuto un calo di almeno tre punti alla scala mTDS rispetto al basale ed è stato classificato come responsivo al trattamento con soluzione di glicopirrolato orale. Il profilo di sicurezza era coerente con quello osservato con gli anticolinergici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta media di glicopirronio, confrontando una singola dose orale di 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e una singola dose per via endovenosa di 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, era bassa e pari a circa il 3% (intervallo 1,3-13,3%) in bambini di età compresa tra 7-14 anni sottoposti a chirurgia intraoculare ($n = 6$) a causa della bassa solubilità lipidica del medicinale. I dati provenienti dal campionamento farmacocinetico ridotto nei bambini suggerisce una farmacocinetica proporzionale alla dose.

La biodisponibilità del glicopirronio orale nei bambini si attestava tra quella degli adulti a stomaco pieno e in condizioni di digiuno.

Distribuzione

Negli adulti, la distribuzione di glicopirronio era rapida a seguito di una singola dose per via endovenosa di 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$; l'emivita di distribuzione-era di $2,2 \pm 1,3$ minuti. Dopo la somministrazione di glicopirronio ^3H -marcato, più del 90% del radiomarcato era scomparso dal plasma in 5 minuti e quasi il 100% entro 30 minuti, evidenziando così una rapida distribuzione. L'analisi dei dati farmacocinetici di popolazione relativi ad adulti sani e a bambini con ipersalivazione cronica da moderata a severa associata a paralisi cerebrale che hanno ricevuto glicopirronio (via di somministrazione e dosi non specificate) non ha dimostrato una farmacocinetica lineare del medicinale.

Il volume di distribuzione, $0,64 \pm 0,29$ L/kg negli adulti, è simile a quello dell'acqua totale presente nell'organismo. Il volume di distribuzione è leggermente superiore nella(e) popolazione(i) pediatrica(che), nell'intervallo da 1,31 a 1,83 L/kg.

La farmacocinetica del glicopirronio si è dimostrata essere essenzialmente indipendente dall'età, in bambini di età compresa tra 0,19 e 14 anni a cui veniva somministrata una singola dose per via endovenosa di 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Nella maggior parte dei soggetti in età pediatrica, i grafici del glicopirronio plasmatico vs tempo mostrano una curva trisponenziale; in generale gli adulti mostrano una curva bisponenziale. Sono state osservate modeste variazioni nel volume di distribuzione (V_{ss}) e nella clearance (Cl) in bambini tra 1 e 3 anni di età, il che porta a una più breve emivita di eliminazione statisticamente significativa ($t_{1/2, z}$) rispetto a quella osservata in gruppi di bambini più piccoli (<1 anno di età; $p = 0,037$) o più grandi (>3 anni; $p = 0,042$).

In uno studio su adulti sani, una dose singola da 2.000 μg di glicopirronio bromuro ha determinato una AUC di 2,39 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}$ (a digiuno). Dopo la somministrazione per via endovenosa di 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di glicopirronio, si è osservata una $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ di 8,64 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}$.

Sulla base di considerazioni fisico-chimiche teoriche, ci si aspetterebbe che il glicopirronio, che è un composto dell'ammonio quaternario, abbia una bassa biodisponibilità centrale; non era rilevabile glicopirronio nel liquido cerebrospinale di pazienti chirurgici anestetizzati o pazienti sottoposte a taglio cesareo a seguito di una dose per via endovenosa di 6 – 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Nella popolazione pediatrica,

5 µg/kg di glicopirronio per via endovenosa hanno una bassa biodisponibilità centrale, tranne nel caso in cui la barriera ematoencefalica sia stata compromessa (ad esempio un'infezione dello shunt).

Eliminazione

La via primaria di eliminazione del glicopirronio è attraverso l'escrezione renale, principalmente come medicinale invariato. Circa il 65% di una dose per via endovenosa è escreta per via renale entro le prime 24 ore. Una piccola parte (~5%) è eliminata nella bile.

L'emivita di eliminazione del glicopirronio sembra essere dipendente dalla via di somministrazione essendo di $0,83 \pm 0,27$ ore dopo somministrazione per via endovenosa, di 75 minuti dopo somministrazione per via intramuscolare e indicativamente di 2,5 - 4 ore dopo somministrazione orale (soluzione), sebbene anche ciò sia stato molto variabile. Che le ultime due emivite, e soprattutto ciò vale per la somministrazione orale, siano più lunghe della somministrazione per via endovenosa rispecchia probabilmente l'assorbimento e la distribuzione complessi del glicopirronio per ciascuna via. È possibile che l'assorbimento prolungato dopo somministrazione orale si traduca in un'eliminazione più veloce dell'assorbimento (fenomeno noto come cinetica flip-flop, caratterizzata da $K_a < K_e$).

La clearance corporea totale del medicinale in seguito a una dose per via endovenosa è relativamente alta, tra $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg e $1,14 \pm 0,31$ l/h/kg. Poiché questa supera la velocità di filtrazione glomerulare e sembra che oltre il 50% della dose venga escreta immodificata nelle urine, è probabile che l'eliminazione renale del glicopirronio coinvolga sia la filtrazione glomerulare sia la secrezione tubulare prossimale attraverso il meccanismo secretorio di base.

È stato osservato un aumento medio dell'esposizione sistemica totale (AUC_{last}) fino a 1,4 volte in soggetti adulti con insufficienza renale lieve e moderata ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) e fino a 2,2 volte in soggetti con insufficienza renale severa o malattia renale allo stadio finale (GFR stimato < 30 ml/min/1,73 m²). È necessaria una riduzione della dose del 30% (vedere Tabella 2) nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Il glicopirronio è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa.

Altro

Caratteristiche al basale

Le caratteristiche al basale (età, peso, sesso e razza) non influenzano la farmacocinetica del glicopirronio.

Insufficienza epatica

La compromissione della funzionalità epatica non dovrebbe influenzare la farmacocinetica del glicopirronio poiché la maggior parte del medicinale è eliminata attraverso i reni.

Cibo

La co-somministrazione con il cibo determina una marcata riduzione dell'esposizione sistemica al glicopirronio (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici, compresi gli studi di genotossicità o cancerogenicità, non sono stati condotti su Sialanar.

I limitati dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica o di tossicità a dosi ripetute.

La tossicità a dosi singole di glicopirronio è stata testata in una serie di esami diagnostici, sebbene siano disponibili soltanto dettagli sperimentali limitati. Al momento della somministrazione orale, sono stati segnalati valori elevati di Dose Letale del 50% degli animali (DL_{50}) di 550 mg/kg nei topi e di oltre 1.000 mg/kg nei ratti. Nei ratti a dosi più elevate (1.500-2.000 mg/kg) sono stati osservati prima della morte tremori, convulsioni cloniche e toniche e respiro affannoso, derivanti da insufficienza respiratoria.

La somministrazione orale cronica di glicopirronio a dosaggi di 4, 16 e 64 mg/kg per un massimo di 27 settimane nei cani ha prodotto midriasi, cicloplegia, xerostomia, emesi, lacrimazione occasionale, iniezione della sclera e rinorea.

Non è possibile l'estrapolazione di margini di sicurezza per la popolazione pediatrica, in quanto non sono disponibili dati di esposizione provenienti da studi di tossicologia a dosi ripetute e non sono stati condotti studi con glicopirronio su animali giovani.

I dati sugli endpoint riproduttivi del glicopirronio sono molto limitati. Si è osservata una riduzione del corpo luteo nei ratti femmina a cui era stato somministrato glicopirronio. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei ratti maschi. La capacità riproduttiva nei ratti trattati con glicopirronio mostra una diminuzione del tasso di concepimento e del tasso di sopravvivenza allo svezzamento.

L'importanza dei risultati preclinici per gli esseri umani non è chiara, e la mancanza di dati sull'uomo circa il medicinale porta a controindicare il glicopirronio nelle donne in gravidanza. Non vi sono sufficienti dati di dominio pubblico per valutare adeguatamente gli effetti sul sistema riproduttivo nei giovani adulti e la sicurezza durante la gravidanza umana non è stata stabilita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzoato di sodio (E211)
Aroma lampone (contenente glicole propilenico E1520)
Sucralosio (E955)
Acido citrico (E330)
Acqua depurata

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

2 mesi dopo la prima apertura.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato con una chiusura a prova di bambino con membrana in polietilene ad alta densità e rivestimento in polietilene espanso a bassa densità. Il flacone contiene 60 ml o 250 ml di soluzione orale.

Confezione da un flacone, una siringa orale da 8 ml in polietilene a bassa densità (gradazioni da 0,1 ml) e un adattatore per siringa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1135/001 (flacone da 250 ml)
EU/1/16/1135/002 (flacone da 60 ml)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2016
Data del rinnovo più recente: 17 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Sialanar in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del

materiale educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Gli obiettivi del programma sono:

- fornire informazioni sulla somministrazione di Sialanar, specificamente sull'utilizzo preciso del dosaggio prescritto, sul tempo di somministrazione prima dei pasti, sulla somministrazione di Sialanar con alimenti non ad alto contenuto di grassi, sull'uso della siringa orale e sulla necessità di compilazione della tabella di somministrazione in fondo alla scheda di promemoria per chi assiste il paziente in modo da ricordare a chi se ne prende cura la dose corretta da dare al bambino.
- fornire informazioni sulla gestione e la minimizzazione delle reazioni anticolinergiche, in particolare sulla gestione di stipsi, ritenzione urinaria, polmonite, rischio di innalzamento della temperatura corporea, effetti sul sistema nervoso centrale o sovradosaggio; e sulle reazioni allergiche. Inoltre, i materiali devono sottolineare la difficoltà della rilevazione di reazioni anticolinergiche nella popolazione trattata e la necessità di diminuire la dose a quella precedente in caso di sospetto di reazioni avverse e di contattare il medico. I materiali devono trattare anche la necessità di evitare l'esposizione a climi caldi e l'innalzamento della temperatura corporea; il rischio di carie associata a riduzione della salivazione, la necessità di igiene dentale e di controlli dentali regolari, nonché l'obbligo di controllare la frequenza del polso a intervalli regolari.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ciascuno Stato membro in cui Sialanar è commercializzato, a tutti gli operatori sanitari e ai pazienti/a chi li assiste e quindi a coloro che potrebbero prescrivere, somministrare o utilizzare Sialanar, sia consentito l'accesso o vengano forniti i seguenti materiali educativi:

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Osservazioni sull'importanza della segnalazione di specifiche reazioni avverse, vale a dire: ritenzione urinaria, stipsi, polmonite, reazioni allergiche, carie dentale, effetti cardiovascolari, effetto sul sistema nervoso centrale e innalzamento della temperatura corporea
- La check-list per il prescrittore, che deve contenere i seguenti messaggi principali:
 - Informazioni sulla somministrazione di Sialanar
 - Gestione e minimizzazione delle reazioni anticolinergiche
- Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:
 - Foglio illustrativo
 - La scheda di promemoria per chi assiste il paziente, che deve contenere i seguenti messaggi principali:
 - Informazioni sulla somministrazione di Sialanar
 - Gestione e minimizzazione delle reazioni anticolinergiche

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sialanar 320 microgrammi/ml soluzione orale
glicopirronio

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni ml di soluzione contiene 400 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalenti a 320 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E211). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

Un flacone da 60 ml

Una siringa orale da 8 ml

Un adattatore per siringa.

Un flacone da 250 ml

Una siringa orale da 8 ml

Un adattatore per siringa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro 2 mesi dalla prima apertura.

Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1135/001 – flacone da 250 ml
EU/1/16/1135/002 – flacone da 60 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sialanar
Soluzione orale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
FLACONE IN VETRO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sialanar 320 microgrammi/ml soluzione orale
glicopirronio

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni ml di soluzione contiene 400 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalenti a 320 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E211). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale
60 ml
250 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Utilizzare entro 2 mesi dalla prima apertura.
Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1135/001 – flacone da 250 ml
EU/1/16/1135/002 – flacone da 60 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Sialanar 320 microgrammi/ml soluzione orale glicopirronio

Legga attentamente questo foglio prima di somministrare questo medicinale al suo bambino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del suo bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Sialanar e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di somministrare Sialanar
3. Come usare Sialanar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sialanar
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Sialanar e a cosa serve

Sialanar contiene il principio attivo glicopirronio.

Il glicopirronio appartiene a un gruppo di medicinali conosciuti come anticolinergici a base di ammonio quaternario, si tratta di agenti che bloccano o riducono la trasmissione tra le cellule nervose. Questa trasmissione ridotta può disattivare le cellule che producono saliva.

Sialanar è usato per trattare l'eccessiva produzione di saliva (scialorrea) in bambini e adolescenti di età pari o superiore a 3 anni.

La scialorrea (ipersalivazione o salivazione eccessiva) è un sintomo comune di molte malattie dei nervi e dei muscoli. È per lo più causata da uno scarso controllo dei muscoli facciali. La scialorrea acuta può essere associata a infiammazione, infezioni dentali o infezioni della bocca.

Sialanar agisce sulle ghiandole salivari in modo da ridurre la produzione di saliva.

2. Cosa deve sapere prima di somministrare Sialanar

Non somministrare Sialanar se il suo bambino o adolescente:

- è allergico al glicopirronio o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- è in gravidanza o sta allattando
- ha il glaucoma (pressione oculare aumentata)
- non è in grado di svuotare completamente la vescica (ritenzione urinaria)
- ha una grave malattia renale
- ha un'ostruzione dello stomaco (stenosi pilorica) o dell'intestino che provoca vomito
- ha la diarrea (feci acquose molli, frequenti)
- ha la colite ulcerosa (infiammazione dell'intestino)
- ha mal di stomaco e gonfiore (ileo paralitico)
- ha la miastenia grave (debolezza muscolare e stanchezza)

- sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali (vedere il paragrafo Altri medicinali e Sialanar):
 - cloruro di potassio orale in formulazione solida;
 - medicinali anticolinergici.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Sialanar se il suo bambino presenta:

- malattie cardiache, insufficienza cardiaca, battito cardiaco irregolare o pressione alta
- disturbi digestivi (stipsi; bruciore di stomaco cronico e indigestione)
- temperatura elevata (febbre)
- incapacità di sudare normalmente
- problemi renali o difficoltà a urinare
- barriera ematoencefalica anormale (la membrana che riveste i vasi sanguigni nel cervello)

Se ha dubbi sulla possibilità che una delle situazioni sopra descritte riguardi il suo bambino, ne parli al medico o al farmacista prima di somministrare Sialanar.

La persona che assiste il bambino deve interrompere il trattamento e rivolgersi al medico in caso di:

- polmonite
- reazione allergica
- ritenzione urinaria
- cambiamenti nel comportamento
- stipsi
- febbre

Eviti di esporre il bambino a temperature calde o molto calde (clima caldo, temperatura ambiente elevata) per evitare l'innalzamento della temperatura corporea e la possibilità di un colpo di calore. Durante la stagione calda, verifichi con il medico del bambino se la dose di Sialanar deve essere ridotta.

La salivazione ridotta può aumentare il rischio di malattia dentale, pertanto i denti del bambino devono essere spazzolati tutti i giorni ed essere sottoposti a regolari controlli di salute dentale.

Ai bambini con problemi renali può essere somministrata una dose più bassa.

Controlli il polso del bambino se sembra non stare bene. Segnali una frequenza cardiaca molto lenta o molto veloce al medico.

Uso a lungo termine

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Sialanar non sono state studiate oltre le 24 settimane di utilizzo. L'uso continuato di Sialanar deve essere discusso con il medico del bambino ogni 3 mesi per verificare che Sialanar vada ancora bene per il bambino.

Bambini di età inferiore a 3 anni

Non somministri questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 anni perché è in formulazione orale con un dosaggio specifico per l'uso da parte di bambini e adolescenti di età pari o superiore a 3 anni.

Altri medicinali e Sialanar

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, l'assunzione di Sialanar con i seguenti medicinali può influenzare il funzionamento di Sialanar o del medicinale elencato oppure può aumentare il rischio di effetti indesiderati:

- **cloruro di potassio** orale in formulazione solida (vedere il paragrafo precedente "Non somministrare Sialanar se il suo bambino o adolescente:")

- **medicinali anticolinergici** (vedere il paragrafo precedente “Non somministrare Sialanar se il suo bambino o adolescente:”)
- **antispastici** usati per trattare nausea e vomito (ad es. domperidone e metoclopramide)
- **topiramato** usato per trattare l’epilessia
- **antistaminici**, usati per trattare alcune allergie
- **neurolettici/antipsicotici** (clozapina, aloperidolo, fenotiazine), usati per trattare alcune malattie mentali
- **rilassanti muscolo-scheletrici** (tossina botulinica)
- **antidepressivi** (antidepressivi triciclici)
- **oppioidi** usati per trattare il dolore grave
- **corticosteroidi**, usati per trattare malattie infiammatorie

Si rivolga al medico o al farmacista per ulteriori informazioni sui medicinali da evitare durante l’assunzione di Sialanar.

Gravidanza e allattamento

Questo medicinale è destinato all’uso da parte di bambini e adolescenti. Sialanar non deve essere somministrato se il paziente è in gravidanza (o potrebbe essere in gravidanza) o se sta allattando (vedere il paragrafo 2 “Non somministrare”). Si rivolga al medico se vi è la necessità di contraccezione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Sialanar può influenzare la vista e la coordinazione. Ciò può influire sulle prestazioni in compiti che richiedono competenze come guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. Dopo aver ricevuto Sialanar, il paziente non deve guidare alcun veicolo, andare in bicicletta o utilizzare macchinari finché vista e coordinazione non siano completamente ristabilite. Se desidera ulteriori consigli, si rivolga al medico.

Sialanar contiene sodio e sale benzoato (E211)

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Questo medicinale contiene 2,3 mg di sale benzoato (E211) in ogni ml.

3. Come usare Sialanar

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 3 anni e meno di 18 anni:

Il medico prescriverà la dose corretta di Sialanar. La dose iniziale sarà calcolata in base al peso del bambino. Gli incrementi del dosaggio saranno decisi dal medico, utilizzando come guida la tabella riportata di seguito, e dipenderanno sia dall’effetto di Sialanar sia dal verificarsi di eventuali effetti indesiderati sul paziente (questo è il motivo per cui sono riportati diversi livelli di dosaggio nella tabella qui sotto). Il paragrafo 4 include possibili effetti indesiderati legati all’uso di Sialanar. Questi devono essere discussi con il medico a tutte le visite mediche, comprese quelle per l’aumento e la diminuzione del dosaggio, e tutte le volte in cui Lei abbia delle preoccupazioni.

Il bambino deve essere monitorato a intervalli regolari (almeno ogni 3 mesi) per verificare che Sialanar sia ancora il trattamento giusto per lui.

Peso	Livello di dosaggio 1	Livello di dosaggio 2	Livello di dosaggio 3	Livello di dosaggio 4	Livello di dosaggio 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

Somministri tre volte al giorno la dose prescritta dal medico al bambino.

La dose deve essere somministrata 1 ora prima dei pasti o 2 ore dopo i pasti.

È importante che la dose venga somministrata a orari regolari rispetto all'assunzione di cibo. Non somministrare con cibi ad alto contenuto di grassi.

Via di somministrazione

Sialanar deve essere assunto per bocca.

Istruzioni per l'uso

Come utilizzare la siringa orale

Rimuovere la chiusura a prova di bambino dal flacone.

Inserire l'adattatore per siringa con il foro nel collo del flacone (questo può essere già stato effettuato dal farmacista).

Inserire l'estremità della siringa orale nell'adattatore per siringa e assicurarsi che sia ben ferma.



Tenere la siringa orale in posizione e capovolgere il flacone. Tirare delicatamente lo stantuffo verso il basso fino al livello corretto (vedere le tabelle per la dose corretta). Controllare di avere il livello corretto. Il volume massimo della dose massima è di 6 ml.



Ruotare il flacone in posizione verticale.

Rimuovere la siringa orale tenendo il flacone e ruotando la siringa orale con delicatezza.



Posizionare la siringa orale all'interno della bocca del bambino e premere lentamente lo stantuffo per rilasciare dolcemente il medicinale.

Dopo l'uso, lasciare l'adattatore per siringa nel collo del flacone.

Riposizionare la chiusura.

La siringa orale deve essere lavata delicatamente con acqua calda e lasciata asciugare dopo ogni utilizzo (ossia tre volte al giorno). Non utilizzare la lavastoviglie.

Se al bambino viene somministrato il medicinale attraverso un tubo di alimentazione, lavare il tubo con 10 ml di acqua dopo aver somministrato il medicinale.

Se somministra più Sialanar di quanto deve

È importante accertarsi che ogni volta venga somministrata una dose esatta, al fine di prevenire gli effetti nocivi di Sialanar osservati in caso di errori di dosaggio o di sovradosaggio.

Verifichi di aver aspirato il livello corretto nella siringa prima di somministrare Sialanar.

Consulti immediatamente il medico se al bambino è stata somministrata una dose eccessiva di Sialanar, anche se il bambino sembra stare bene.

Se dimentica di somministrare Sialanar

Somministri la dose successiva al momento dovuto. Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe la somministrazione di Sialanar al bambino

Non sono previsti effetti da sospensione quando si interrompe Sialanar. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con Sialanar se gli effetti indesiderati non riescono ad essere gestiti riducendo la dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si verifica uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, interrompa l'uso del medicinale e consulti un medico urgentemente.

- Stipsi (difficoltà nella defecazione) – molto comune
- Difficoltà a urinare (ritenzione urinaria) – molto comune
- Polmonite (infezione toracica grave) – comune
- Reazione allergica (eruzione cutanea, prurito, eruzione cutanea pruriginosa arrossata in rilievo (orticaria), difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri) – frequenza non nota

I seguenti effetti indesiderati possono essere un segno di reazione allergica grave. Se si verificano, porti il bambino al centro medico di emergenza più vicino e porti il medicinale con sé.

- Gonfiore principalmente della lingua, delle labbra, del viso o della gola (possibili segni di angioedema) – frequenza non nota

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Bocca secca
- Difficoltà nella defecazione (stipsi)

- Diarrea
- Nausea (vomito)
- Rossore
- Congestione nasale
- Incapacità di svuotare completamente la vescica (ritenzione urinaria)
- Secrezioni delle vie respiratorie ridotte
- Irritabilità

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Infezione delle vie respiratorie superiori (infezione toracica)
- Polmonite (infezione toracica grave)
- Infezione delle vie urinarie
- Sonnolenza
- Agitazione
- Febbre (piressia)
- Sanguinamento dal naso (epistassi)
- Eruzione cutanea

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Alito cattivo (alitosi)
- Infezione micotica (mughetto) della gola (candidiasi esofagea)
- Contrazioni anormali del tratto digerente quando il cibo viene ingerito (disturbo della motilità gastrointestinale)
- Un disturbo dei muscoli e dei nervi a livello intestinale che provoca un'ostruzione o il blocco (pseudo-ostruzione)
- Dilatazione della pupilla dell'occhio (midriasi)
- Movimenti oculari involontari (nistagmo)
- Mal di testa
- Disidratazione
- Sete in ambiente caldo

Altri effetti indesiderati che si verificano con anticolinergici, ma la cui frequenza con glicopirronio non è nota

- reazione allergica (eruzione cutanea, prurito, eruzione cutanea pruriginosa arrossata in rilievo (orticaria), difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri)
- reazione allergica grave (angioedema); i segni includono gonfiore principalmente della lingua, delle labbra, del viso o della gola
- irrequietezza; iperattività; labilità attentiva; frustrazione; cambiamenti di umore; impeti di collera o comportamento esplosivo; eccessiva sensibilità; serietà o tristezza; frequenti episodi di pianto; paura
- insonnia (difficoltà a dormire)
- pressione oculare aumentata (che può provocare glaucoma); fotofobia (sensibilità alla luce); secchezza degli occhi
- frequenza cardiaca lenta seguita da frequenza cardiaca rapida, palpitazioni e battito cardiaco irregolare
- infiammazione e gonfiore dei seni nasali (sinusite)
- nausea
- secchezza cutanea
- riduzione della capacità di sudare, che può causare febbre e colpo di calore
- urgente bisogno di urinare

Talora gli effetti indesiderati possono essere difficili da riconoscere in pazienti con problemi neurologici che non possono facilmente dire come si sentono.

Se pensa che un effetto indesiderato fastidioso si stia verificando dopo l'aumento di una dose, questa deve essere ridotta a quella precedentemente utilizzata e deve contattare il medico.

Informi il medico se nota cambiamenti comportamentali o qualsiasi altra modifica nel bambino.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sialanar

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Questo medicinale deve essere utilizzato entro 2 mesi dalla prima apertura del flacone.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.: La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Sialanar non deve essere usato se la confezione è stata aperta o danneggiata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sialanar

Il principio attivo è glicopirronio.

Ogni ml di soluzione contiene 400 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalenti a 320 microgrammi di glicopirronio.

Gli altri componenti sono benzoato di sodio (E211) (vedere il paragrafo 2 "Sialanar contiene sodio e sale benzoato"), aroma lampone (contenente glicole propilenico E1520), sucralosio (E955), acido citrico (E330) e acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di Sialanar e contenuto della confezione

Sialanar soluzione orale è un liquido limpido, incolore. Viene fornito in un flacone in vetro ambrato da 60 ml o 250 ml in una scatola di cartone. Ogni scatola contiene un flacone, una siringa orale da 8 ml e un adattatore per siringa. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.