

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sialanar 320 microgrammes/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 400 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalents à 320 microgrammes de glycopyrronium.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque ml contient 2,3 mg de benzoate de sodium (E211).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Sialanar doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement des patients pédiatriques atteints de troubles neurologiques.

Posologie

En raison de l'absence de données de sécurité à long terme, Sialanar est recommandé pour une utilisation intermittente à court terme (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique – enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents

La posologie pour le glycopyrronium est basée sur le poids de l'enfant, en commençant par environ 12,8 microgrammes/kg par dose (équivalent à 16 microgrammes/kg par dose de bromure de glycopyrronium), trois fois par jour et en augmentant la posologie selon les doses mentionnées dans le tableau 1 ci-dessous, tous les 7 jours. Il convient de poursuivre la titration de la dose jusqu'à ce que l'efficacité s'équilibre par rapport aux effets indésirables et il convient d'augmenter ou diminuer la dose selon les besoins, jusqu'à une dose individuelle maximale de 64 microgrammes/kg de poids corporel de glycopyrronium ou 6 ml (1,9 mg de glycopyrronium, équivalent à 2,4 mg de bromure de glycopyrronium) trois fois par jour, la dose la plus faible étant retenue. Les titrations de dose doivent être réalisées en concertation avec le soignant pour évaluer à la fois l'efficacité et les effets indésirables jusqu'à obtenir une dose d'entretien acceptable.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible nécessaire pour contrôler les symptômes. Il est important que le soignant vérifie le volume de la dose dans la seringue avant l'administration. Le volume maximal de la dose la plus élevée est de 6 ml. Dans le cas d'un effet indésirable anticholinergique connu survenant lorsque la dose est augmentée, la dose doit être réduite à la dose inférieure précédente et l'événement doit être surveillé (voir rubrique 4.4). Si l'effet ne se résout

pas, le traitement doit être interrompu. En cas de constipation, de rétention urinaire ou de pneumonie (voir rubrique 4.8), le traitement sera arrêté et le médecin prescripteur devra être contacté.

Il convient de garder à l'esprit, lorsque des ajustements de dose sont réalisés, que les enfants plus jeunes peuvent être plus sensibles aux effets indésirables.

À l'issue de la période de titration de la dose, la sialorrhée de l'enfant doit être surveillée, en concertation avec le soignant à des intervalles de 3 mois au maximum, afin d'évaluer les changements d'efficacité et/ou la tolérance au fil du temps, et la dose doit être ajustée en conséquence.

Le tableau 1 montre la dose en ml de solution à administrer pour chaque fourchette de poids à chaque augmentation de la dose.

Tableau 1. Tableau posologique pour les enfants et les adolescents ayant une fonction rénale normale

Poids	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2	Niveau de dose 3	Niveau de dose 4	Niveau de dose 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 fait référence à la dose de glycopyrronium en µg/kg

*Dose individuelle maximale dans cette fourchette de poids

Populations particulières

Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 3 ans)

La sécurité et l'efficacité du bromure de glycopyrronium chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population adulte

Sialanar est indiqué pour la population pédiatrique uniquement. Les preuves issues d'essais cliniques sur l'utilisation du glycopyrronium dans la population adulte atteinte de salivation pathologique sont limitées.

Personnes âgées

Sialanar est indiqué pour la population pédiatrique uniquement. Les personnes âgées ont une demi-vie d'élimination plus longue et une clairance du médicament réduite; d'autre part, les données étayant l'efficacité dans le cadre d'une utilisation à court terme sont limitées. Ainsi, Sialanar ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé de la circulation systémique principalement par excrétion rénale; l'insuffisance hépatique n'entraîne probablement pas d'augmentation cliniquement pertinente de l'exposition systémique au glycopyrronium.

Insuffisance rénale

Les doses doivent être réduites de 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe < 90 - ≥ 30 ml/min/1,73 m²) (voir tableau 2). Ce médicament est contre-indiqué chez

les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), y compris ceux présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.3).

Tableau 2. Tableau posologique pour les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance rénale légère à modérée

Poids	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2	Niveau de dose 3	Niveau de dose 4	Niveau de dose 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 fait référence à la dose de glycopyrronium en µg/kg

*Dose individuelle maximale dans cette fourchette de poids

Mode d'administration

Pour usage oral exclusivement.

L'administration concomitante d'aliments entraîne une diminution marquée de l'exposition systémique au médicament (voir rubrique 5.2). L'administration doit être réalisée au moins une heure avant ou au moins deux heures après les repas ou à heure régulière par rapport à la prise de nourriture. Les aliments riches en graisses doivent être évités. Lorsque les besoins spécifiques de l'enfant rendent nécessaire une administration concomitante d'aliments, l'administration du médicament doit se faire systématiquement pendant la prise d'aliments.

Insérez l'adaptateur pour seringue à l'intérieur du col du flacon. Insérez l'extrémité de la seringue pour administration orale à l'intérieur de l'adaptateur pour seringue et vérifiez que la mise en place est sécurisée. Retournez le flacon. Tirez lentement sur le piston jusqu'au niveau correct (voir tableaux 1 et 2 pour la dose correcte). Retournez le flacon en position verticale. Retirez la seringue pour administration orale. Placez la seringue pour administration orale dans la bouche de l'enfant et pressez doucement le piston pour libérer lentement le médicament. Si le médicament est administré à l'enfant par une sonde d'alimentation, rincez la sonde avec 10 ml d'eau après avoir administré le médicament.

La seringue pour administration orale doit être lavée délicatement à l'eau tiède et séchée après chaque utilisation (c'est-à-dire trois fois par jour). N'utilisez pas de lave-vaisselle.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement.

Glaucome.

Rétention urinaire.

Insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73m²), y compris patients atteints de maladie rénale terminale nécessitant une dialyse.

Antécédents d'obstruction intestinale, de colite ulcéraire, d'iléus paralytique, de sténose pylorique et de myasthénie grave.

Traitement concomitant avec la prise orale sous forme solide de chlorure de potassium et des anticholinergiques (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets anticholinergiques

Les effets anticholinergiques, tels que la rétention urinaire, la constipation et l'augmentation de la température corporelle due à l'inhibition de la transpiration, peuvent dépendre de la dose et être difficiles à évaluer chez un enfant handicapé. La surveillance par des médecins et des soignants est nécessaire dans le respect des instructions de prise en charge suivantes :

Le soignant doit arrêter le traitement et consulter le prescripteur dans les cas suivants :

- constipation
- rétention urinaire
- pneumonie
- réaction allergique
- pyrexie
- climat très chaud
- modifications comportementales

Après avoir évalué l'événement, le prescripteur décidera si le traitement ne doit pas être repris ou s'il doit être poursuivi à une dose plus faible (voir rubrique 4.2).

Manque de données de sécurité à long terme

Il n'existe pas de données de sécurité publiées au-delà de 24 semaines de traitement. Étant donné que les données de sécurité à long terme disponibles sont limitées et que le risque potentiel de carcinogénicité est incertain, la durée totale du traitement doit être la plus courte possible. Si un traitement continu est nécessaire (par exemple dans le cadre de soins palliatifs) ou si le traitement est répété de façon intermittente (par exemple dans le cadre de soins non palliatifs pour traiter une maladie chronique), les bénéfices et les risques doivent être soigneusement évalués au cas par cas et le traitement doit être étroitement surveillé.

Sialorrhée légère à modérée

En raison de la faible probabilité de ses bénéfices et de son profil d'effets indésirables connu, Sialanar ne doit pas être administré à des enfants atteints de sialorrhée légère à modérée.

Affections cardiaques

Le glycopyrronium doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'infarctus du myocarde aigu, d'hypertension, de coronaropathie, d'arythmies cardiaques et de maladies caractérisées par une tachycardie (y compris thyrotoxicose, insuffisance cardiaque, chirurgie cardiaque) en raison de l'augmentation potentielle de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de troubles du rythme produits par son administration (voir rubrique 4.8). Il faut conseiller au soignant de prendre le pouls si l'enfant semble être souffrant et de signaler une fréquence cardiaque très rapide ou très lente.

Affections gastro-intestinales

Les antimuscariniques tels que le glycopyrronium doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien, de constipation et de diarrhée pré-existantes.

Affections dentaires

Étant donné que la diminution de la salivation peut augmenter le risque de caries dentaires et de maladies parodontales, il est important que l'hygiène dentaire quotidienne des patients soit adéquate et que des bilans de santé bucco-dentaires réguliers soient réalisés.

Affections respiratoires

Le glycopyrronium peut entraîner un épaissement des sécrétions, ce qui peut augmenter le risque d'infection respiratoire et de pneumonie (voir rubrique 4.8). La prise de glycopyrronium doit être interrompue en cas de pneumonie.

Effets indésirables relatifs au système nerveux central (SNC)

Lors d'essais cliniques, une augmentation des effets sur le SNC a été rapportée, y compris les effets suivants : irritabilité, somnolence, agitation, hyperactivité, capacité d'attention limitée, frustration, sautes d'humeur, crises de colère ou comportement explosif, sensibilité excessive, gravité ou tristesse, épisodes de pleurs fréquents et peur (voir rubrique 4.8). Les changements comportementaux doivent être surveillés.

En raison de sa charge quaternaire, la capacité du glycopyrronium à pénétrer la barrière hématoencéphalique est limitée, bien que le degré de sa pénétration soit inconnu. Il convient d'être prudent chez les enfants dont la barrière hématoencéphalique est endommagée, par exemple en cas de communication intraventriculaire, de tumeur cérébrale, d'encéphalite.

Enfants âgés de moins de 3 ans

Sialanar n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 3 ans étant donné que les données sur l'efficacité et la sécurité du glycopyrronium sont très limitées dans ce groupe d'âge.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose maximale, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Sodium benzoate

Chaque ml de ce produit médical contient 2,3 mg de benzoate de sodium (E211).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Population pédiatrique

Les données disponibles relatives aux interactions avec d'autres médicaments dans le groupe d'âge pédiatrique sont limitées.

Les informations liées aux interactions médicamenteuses suivantes concernent le glycopyrronium.

Contre-indications de l'utilisation concomitante (voir rubrique 4.3)

Chlorure de potassium administré par voie orale et sous forme solide

Le glycopyrronium peut potentialiser le risque de lésions gastro-intestinales (GI) hautes associées au chlorure de potassium administré oralement sous forme solide en raison de l'augmentation du temps de transit gastro-intestinal qui crée une concentration localisée élevée en ions potassium. Une association avec des saignements gastro-intestinaux hauts et une ulcération de l'intestin grêle, une sténose, une perforation et une obstruction ont été observées.

Anticholinergiques

L'utilisation concomitante d'anticholinergiques peut augmenter le risque d'effets indésirables anticholinergiques. Les anticholinergiques peuvent retarder l'absorption gastro-intestinale d'autres anticholinergiques administrés par voie orale et augmentent également le risque d'effets indésirables anticholinergiques.

Utilisation concomitante à envisager avec précaution

Antispasmodiques

Le glycopyrronium peut antagoniser les effets pharmacologiques de principes actifs prokinétiques gastro-intestinaux tels que la dompéridone et le métoclopramide.

Topiramate

Le glycopyrronium peut potentialiser les effets de l'oligohydrose et de l'hyperthermie associés à l'utilisation du topiramate, en particulier chez les patients pédiatriques.

Antihistaminiques sédatifs

Les antihistaminiques sédatifs peuvent avoir des effets anticholinergiques additifs. Une réduction de la dose des anticholinergiques et/ou des antihistaminiques peut être nécessaire.

Neuroleptiques/antipsychotiques

Les effets de principes actifs tels que les phénothiazines, la clozapine et l'halopéridol peuvent être potentialisés. Une réduction de la dose des anticholinergiques et/ou des neuroleptiques/antipsychotiques peut être nécessaire.

Relaxants des muscles squelettiques

L'utilisation d'anticholinergiques après l'administration de toxine botulique peut potentialiser les effets anticholinergiques systémiques.

Antidépresseurs tricycliques et IMAO

Les antidépresseurs tricycliques et les IMAO peuvent avoir des effets anticholinergiques additifs. Une réduction de la dose des anticholinergiques et/ou des antidépresseurs tricycliques et des IMAO peut être nécessaire.

Opioides

Les principes actifs tels que la péthidine et la codéine peuvent entraîner des effets indésirables additifs sur le système nerveux central et le système gastro-intestinal et augmenter le risque de constipation sévère ou d'iléus paralytique et de dépression du SNC. Si une utilisation concomitante ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés pour détecter une éventuelle dépression du SNC excessive ou prolongée et une constipation.

Corticostéroïdes

Un glaucome induit par des stéroïdes peut se développer avec l'administration de stéroïdes topiques, inhalés, oraux ou intraveineux. L'utilisation concomitante peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire par le biais d'un mécanisme à angle ouvert ou fermé.

Autre

Les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques (par exemple antihistaminiques, antidépresseurs) peuvent provoquer des effets parasympatholytiques cumulatifs, y compris une sécheresse buccale, une rétention urinaire, une constipation et une confusion, ainsi qu'un risque accru de syndrome d'intoxication aux anticholinergiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Une contraception efficace doit être envisagée avant de traiter les femmes en âge de procréer, le cas échéant.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Sialanar chez la femme enceinte. L'appréciation des critères d'évaluation liés à la reproduction pour le glycopyrronium est limitée (voir rubrique 5.3). Le glycopyrronium est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

La sécurité en cas d'allaitement n'a pas été établie. L'utilisation pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets de Sialanar sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Les performances de reproduction chez des rats ayant reçu du glycopyrronium montrent une diminution du taux de conception et du taux de survie au moment du sevrage. Les données du domaine public sont insuffisantes pour évaluer de façon adéquate les effets sur le système reproducteur chez les jeunes adultes (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sialanar a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets anticholinergiques du glycopyrronium peuvent provoquer une vision trouble, des étourdissements et d'autres effets pouvant altérer la capacité du patient à réaliser des tâches spécialisées telles que conduire un véhicule, rouler à bicyclette et utiliser des machines. Les effets indésirables augmentent avec l'augmentation de la dose.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables sont fréquents avec le glycopyrronium en raison de ses effets anticholinergiques pharmacodynamiques connus. Les effets indésirables les plus fréquents sont la sécheresse buccale (11 %), la constipation (20 %), les diarrhées (18 %), les vomissements (18 %), la rétention urinaire (15 %), les bouffées vasomotrices (11 %) et la congestion nasale (11 %).

Les effets indésirables sont plus fréquents avec des doses plus élevées et une utilisation prolongée.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans la littérature scientifique pour des essais utilisant le glycopyrronium pour le traitement de la sialorrhée dans la population pédiatrique (y compris 2 essais contrôlés par placebo, 1 étude de sécurité non contrôlée utilisant le glycopyrronium pendant une période de 6 mois et 3 études de soutien comprenant des données sur les effets indésirables dans la population cible) sont listés par classe de système d'organe MedDRA (tableau 3). Pour chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, les plus fréquents apparaissant en premier. Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence. En outre, les catégories de fréquences correspondantes pour chaque effet indésirable sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Liste des effets indésirables

Effets indésirables	Catégorie des fréquences
Infections et infestations	
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Pneumonie	Fréquent
Infection des voies urinaires	Fréquent
Affections psychiatriques	
Irritabilité	Très fréquent
Agitation	Fréquent
Somnolence	Fréquent
Nervosité	Fréquence indéterminée
Hyperactivité	Fréquence indéterminée
Capacité d'attention limitée	Fréquence indéterminée
Frustration	Fréquence indéterminée
Troubles de l'humeur	Fréquence indéterminée
Crises de colère	Fréquence indéterminée
Trouble explosif intermittent	Fréquence indéterminée
Sensibilité, timidité et trouble de retrait social spécifique à l'enfance ou à l'adolescence	Fréquence indéterminée
Sensation de tristesse	Fréquence indéterminée
Pleurs	Fréquence indéterminée
Peur	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Maux de tête	Peu fréquent
Insomnie	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	
Mydriase	Peu fréquent
Nystagmus	Peu fréquent
Glaucome à angle fermé	Fréquence indéterminée
Photophobie	Fréquence indéterminée
Sécheresse oculaire	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	
Bouffées vasomotrices	Très fréquent
Bradycardie transitoire	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Congestion nasale	Très fréquent
Épistaxis	Fréquent
Réduction des sécrétions bronchiques	Très fréquent
Sinusite	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Sécheresse de la bouche	Très fréquent
Constipation	Très fréquent
Diarrhées	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Halitose	Peu fréquent
Candidose œsophagienne	Peu fréquent
Troubles de la motilité gastro-intestinale	Peu fréquent
Pseudo-obstruction	Peu fréquent
Nausées	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	Fréquent
Sécheresse cutanée	Fréquence indéterminée

Effets indésirables	Catégorie des fréquences
Inhibition de la transpiration	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Rétention urinaire	Très fréquent
Urgence des mictions	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	Fréquent
Déshydratation	Peu fréquent
Soif en climat chaud	Peu fréquent
Angioedème	Fréquence indéterminée
Réaction allergique	Fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

Rétention urinaire

La rétention urinaire est un effet indésirable connu associé aux médicaments anticholinergiques (15 %). Le traitement par glycopyrronium doit être arrêté jusqu'à résolution de la rétention urinaire.

Pneumonie

La pneumonie est un effet indésirable connu associé aux médicaments anticholinergiques (7,9 %). Le traitement par glycopyrronium doit être arrêté jusqu'à résolution de la pneumonie.

Constipation

La constipation est un effet indésirable connu associé aux médicaments anticholinergiques (30 %). Le traitement par glycopyrronium doit être arrêté jusqu'à résolution de la constipation.

Système nerveux central

Bien que le glycopyrronium ait une capacité limitée à traverser la barrière hématoencéphalique, une augmentation de ses effets sur le système nerveux central a été rapportée dans des essais cliniques (23 %). Ces effets doivent être abordés avec le soignant pendant les examens du traitement et une réduction de la dose doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Affections cardiaques

Il est connu que le glycopyrronium a un effet sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle aux doses utilisées pendant une anesthésie, bien que des essais cliniques menés chez des enfants atteints de salivation chronique n'aient pas mis cet effet en évidence. Un effet sur le système cardiovasculaire doit être envisagé lors de l'évaluation de la tolérance (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9. Surdosage

Symptômes

Un surdosage du glycopyrronium peut provoquer un syndrome anticholinergique, produit par l'inhibition de la neurotransmission cholinergique au niveau des sites des récepteurs muscariniques. Les manifestations cliniques sont provoquées par les effets sur le SNC, sur le système nerveux périphérique ou sur les deux. Les manifestations fréquentes incluent les bouffées vasomotrices, une sécheresse de la peau et des muqueuses, une mydriase avec perte d'accommodation, une altération du statut mental et la fièvre. Les manifestations supplémentaires incluent une tachycardie sinusale, une diminution des bruits intestinaux, un iléus fonctionnel, une rétention urinaire, une hypertension, des tremblements et des secousses myocloniques.

Prise en charge

Les patients présentant une toxicité anticholinergique doivent être transportés au centre d'urgences le plus proche doté d'un équipement de réanimation sophistiqué. Une décontamination gastro-intestinale pré-hospitalière avec du charbon activé n'est pas recommandée en raison de la possibilité de somnolence et de crises convulsives, et du risque d'aspiration pulmonaire qui en découle. À l'hôpital, du charbon activé peut être administré si les voies aériennes du patient peuvent être protégées de façon adéquate. Le salicylate de physostigmine est recommandé lorsqu'une tachy-dysrythmie avec déséquilibre hémodynamique consécutif, des crises convulsives non traitables, une agitation sévère ou une psychose sont présentes.

Les patients et/ou les parents/soignants doivent être conseillés pour s'assurer qu'une dose correcte est administrée à chaque fois, afin de prévenir les conséquences néfastes des réactions anticholinergiques du glycopyrronium observées avec des erreurs de dosage ou un surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux, anticholinergiques de synthèse : ammoniums quaternaires, code ATC : A03AB02.

Mécanisme d'action

Le glycopyrronium est un ammonium quaternaire antimuscarinique possédant des effets périphériques similaires à ceux de l'atropine.

Les antimuscariniques sont des inhibiteurs compétitifs des actions de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques des sites effecteurs autonomes innervés par les nerfs parasympathiques (post-ganglionnaires cholinergiques). Ils inhibent également l'action de l'acétylcholine là où les muscles lisses n'ont pas d'innervation cholinergique.

Effets pharmacodynamiques

La salivation est induite principalement par l'innervation parasympathique des glandes salivaires. Le glycopyrronium inhibe de façon compétitive les récepteurs muscariniques cholinergiques situés dans les glandes salivaires et d'autres tissus périphériques, réduisant ainsi indirectement la fréquence de la salivation. Le glycopyrronium a peu d'effet sur les stimuli cholinergiques au niveau des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, sur les structures innervées par les neurones cholinergiques post-ganglionnaires et sur les muscles lisses qui répondent à l'acétylcholine, mais n'ont pas d'innervation cholinergique.

Les effets antimuscariniques périphériques qui sont produits avec les augmentations de la dose sont les suivants : diminution de la production des sécrétions des glandes salivaires, bronchiques et sudoripares, dilatation des pupilles (mydriase) et paralysie de l'accommodation (cyclopégie), augmentation de la fréquence cardiaque, inhibition de la miction et réduction du tonus gastro-intestinal, inhibition des sécrétions gastriques acides.

Efficacité et sécurité cliniques

Les données d'efficacité contrôlées par placebo incluent les patients pour qui la durée du traitement est de 8 semaines. Il n'existe pas de données contrôlées par placebo ou par comparateur au-delà de 8 semaines.

Zeller *et al.* 2012a ont évalué l'efficacité de la solution buvable de bromure de glycopyrronium (1 mg/5 ml) dans la prise en charge des problèmes de salivation associés à une paralysie cérébrale et à d'autres affections neurologiques. Trente-huit patients âgés de 3 à 23 ans et pesant au moins 12,2 kg atteints de salivation sévère (vêtements humides 5 à 7 jours/semaine) ont été randomisés à huit semaines de traitement par glycopyrronium (n = 20), 20-100 µg/kg (sans excéder 3 mg au total) trois fois par jour ou au placebo correspondant (n = 18). Les quatre premières semaines correspondaient à une période de titration individuelle par étapes fixes en fonction de la réponse, suivies de 4 semaines de traitement d'entretien. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le taux de répondeurs, défini par le pourcentage de patients montrant une amélioration ≥ 3 points sur l'échelle de salivation de Teacher modifiée (modified Teacher's Drooling Scale, mTDS). La population de l'analyse principale a été révisée pour inclure uniquement les patients âgés de 3 à 16 ans, ce qui a permis d'obtenir 19 patients dans le groupe de solution buvable de glycopyrrolate et 17 dans le groupe placebo. Le taux de répondeurs était défini par une amélioration d'au moins 3 points sur l'échelle de salivation de Teacher modifiée (modified Teacher's Drooling Scale, mTDS).

Taux de répondeurs à la semaine 8	Amélioration d'au moins 3 points sur l'échelle mTDS	Amélioration moyenne sur l'échelle mTDS
Glycopyrronium	14 patients sur 19 (73,7 %)	3,94 points (ET : 1,95; IC à 95 %: 2,97-4,91)
Placebo	3 patients sur 17 (17,6 %)	0,71 points (ET : 2,14; IC à 95 %: -0,43-1,84)
valeur p	p = 0,0011	p < 0,0001

En outre, 84 % des médecins et 100 % des parents/soignants ont estimé que le glycopyrrolate est avantageux, contre 41 % et 56 %, respectivement, pour le placebo ($p \leq 0,014$). Les événements indésirables apparus sous traitement les plus fréquemment rapportés (glycopyrrolate vs placebo) étaient la sécheresse buccale, la constipation, les vomissements et la congestion nasale.

La sécurité et l'efficacité du glycopyrronium ont été évaluées dans une étude en ouvert sans groupe de contrôle sur une période de 24 semaines chez des enfants âgés de 3 à 18 ans. Lors de la visite de la semaine 24/sortie, 52,3 % des patients (intervalle de confiance à 95 % : 43,7–60,9) (n = 130) présentaient une diminution d'au moins 3 points sur l'échelle mTDS par rapport à la valeur de référence et ont été classés comme répondeurs au traitement avec la solution buvable de glycopyrrolate. Le profil de sécurité était cohérent avec celui observé avec des anticholinergiques (voir rubriques 4.4 et 4.8).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité orale absolue moyenne du glycopyrronium comparant une dose orale unique de 50 µg/kg et une dose intraveineuse unique de 5 µg/kg était faible, avec une valeur d'environ 3 % (fourchette: 1,3–13,3 %) chez les enfants âgés de 7 à 14 ans faisant l'objet d'une chirurgie intraoculaire (n = 6) en raison de la faible solubilité du médicament dans les lipides. Les données issues d'un échantillonnage de PK éparés chez les enfants suggèrent une PK proportionnelle à la dose.

La biodisponibilité du glycopyrronium oral chez les enfants se situait entre la biodisponibilité chez les adultes avec prise de nourriture et à jeun.

Distribution

Chez les adultes, la distribution du glycopyrronium était rapide après une dose intraveineuse unique de 6 µg/kg ; la demi-vie de distribution était de $2,2 \pm 1,3$ minutes. Suite à l'administration de glycopyrronium marqué au ^3H , plus de 90 % du radiomarquage disparaissaient du plasma en 5 minutes, et près de 100 % dans les 30 minutes, reflétant ainsi une distribution rapide. Les analyses des données pharmacocinétiques de population recueillies auprès d'adultes sains et d'enfants atteints de

salivation chronique modérée à sévère associée à une paralysie cérébrale qui recevaient du glycopyrronium (voie d'administration et doses non précisées) n'ont pas démontré de pharmacocinétique linéaire du médicament.

Le volume de distribution de $0,64 \pm 0,29$ l/kg chez les adultes est similaire à celui de l'eau corporelle totale. Le volume de distribution est légèrement plus élevé dans la ou les population(s) pédiatrique(s), dans l'intervalle de 1,31 à 1,83 l/kg.

Il a été démontré que la PK du glycopyrronium était essentiellement indépendante de l'âge chez les enfants âgés de 0,19 à 14 ans recevant une dose intraveineuse unique de 5 µg/kg. Chez la plupart des patients pédiatriques, les graphiques du glycopyrronium plasmatique en fonction du temps montrent une courbe triexponentielle; chez les adultes, la courbe est généralement biexponentielle. Des changements modestes dans le volume de distribution (V_{ss}) et la clairance (Cl) ont été observés chez les enfants âgés de 1 à 3 ans, menant à une demi-vie d'élimination ($t_{1/2,z}$) plus courte statistiquement significative par rapport à celle observée dans les groupes plus jeunes (<1 an ; $p = 0,037$) ou plus âgés (> 3 ans ; $p = 0,042$).

Dans une étude menée chez des adultes sains, une dose unique de 2 000 µg de bromure de glycopyrronium a entraîné une ASC de 2,39 µg.h/l (à jeun). Une ASC_{0-6h} de 8,64 µg.h/l a été observée après l'administration intraveineuse de 6 µg/kg de glycopyrronium.

D'après des considérations physicochimiques théoriques, on s'attendrait à ce que le glycopyrronium, composé d'ammonium quaternaire ait une faible biodisponibilité centrale ; le glycopyrronium n'était pas détectable dans le LCR de patients subissant une chirurgie sous anesthésie ou chez des patientes faisant l'objet d'une césarienne après une dose intraveineuse de 6 à 8 µg/kg. Dans la population pédiatrique, une dose intraveineuse de 5 µg/kg de glycopyrronium a une faible biodisponibilité centrale, sauf dans le cas où la barrière hématoencéphalique a été compromise (par exemple infection d'un shunt).

Élimination

La voie d'élimination principale du glycopyrronium est l'excrétion rénale, principalement sous forme inchangée. Environ 65 % d'une dose intraveineuse est excrétée par voie rénale au cours des 24 premières heures. Une faible proportion (~ 5 %) est éliminée dans la bile.

La demi-vie d'élimination du glycopyrronium semble être dépendante de la voie d'administration, avec des valeurs de $0,83 \pm 0,27$ heures après une administration intraveineuse, 75 minutes après une administration intramusculaire et entre 2,5 - 4 h après une administration orale (solution), bien que ces valeurs aient été très variables. Le fait que les deux dernières demi-vies, en particulier celle relative à l'administration orale, soient supérieures à la demi-vie relative à l'administration intraveineuse, reflète probablement l'absorption et la distribution complexes du glycopyrronium par chaque voie. Il est possible que l'absorption prolongée après une administration par voie orale se traduira par une vitesse d'élimination plus rapide que la vitesse d'absorption (phénomène appelé flip-flop cinétique, caractérisé par $K_a < K_e$).

La clairance corporelle totale du médicament suite à une dose intraveineuse est relativement élevée et comprise entre $0,54 \pm 0,14$ l/h/kg et $1,14 \pm 0,31$ l/h/kg. Étant donné que ces valeurs sont supérieures au débit de filtration glomérulaire et qu'il semble que plus de 50 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, il est probable que l'élimination rénale du glycopyrronium implique à la fois la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire proximale par le mécanisme sécrétoire de base.

Une augmentation moyenne de l'exposition systémique totale (ASC_{last}) allant jusqu'à 1,4 fois a été observée chez des patients adultes atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (DFG ≥ 30 ml/min/1,73m²) et jusqu'à 2,2 fois chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale en phase terminale (DFG estimé < 30 ml/min/1,73m²). Une réduction de la dose de 30 % (voir Tableau 2) est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Le glycopyrronium est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Autre

Caractéristiques initiales

Les caractéristiques initiales (âge, poids, sexe et origine ethnique) n'affectent pas la pharmacocinétique du glycopyrronium.

Insuffisance hépatique

On ne s'attend pas à ce qu'une altération de la fonction hépatique affecte la pharmacocinétique du glycopyrronium, étant donné que la majorité du médicament est éliminée par les reins.

Aliments

L'administration concomitante d'aliments entraîne une diminution marquée de l'exposition systémique au glycopyrronium (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des données non cliniques, incluant des études de génotoxicité ou de carcinogénicité, n'ont pas été menées pour Sialanar.

Les données non cliniques limitées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme selon les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicité à doses répétées.

La toxicité à dose unique du glycopyrronium a été testée dans différentes études, bien qu'une quantité limitée de détails expérimentaux soit disponible. Avec une administration orale, des valeurs élevées de LD₅₀ de 550 mg/kg chez des souris et supérieures à 1 000 mg/kg chez des rats ont été rapportées. Chez des rats, à des doses plus élevées (1 500 à 2 000 mg/kg), des tremblements, des convulsions cloniques et toniques et une respiration laborieuse ont été observés avant le décès, dus à une insuffisance respiratoire.

L'administration orale chronique de glycopyrronium à des doses de 4, 16 et 64 mg/kg pendant une durée maximale de 27 semaines chez des chiens a produit une mydriase, une cycloplégie, une xérostomie, des vomissements, un larmolement occasionnel, l'injection des sclères et une rhinorrhée.

L'extrapolation des marges de sécurité à la population pédiatrique n'est pas possible, étant donné que des données d'exposition issues d'études toxicologiques de doses répétées ne sont pas disponibles, et qu'aucune étude n'a été réalisée chez l'animal jeune avec le glycopyrronium.

Les données sur les critères d'évaluation relatifs à la reproduction pour le glycopyrronium sont très limitées. Une réduction des corps jaunes a été observée chez des rats femelles ayant reçu du glycopyrronium. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles. Les performances reproductives des rats ayant reçu du glycopyrronium montrent une diminution du taux de conception et du taux de survie au moment du sevrage. La portée des résultats non cliniques pour les humains n'est pas claire, et le manque de données chez l'humain sur le médicament est à l'origine de la contre-indication du glycopyrronium chez les femmes enceintes. Les données provenant du domaine public sont insuffisantes pour évaluer de façon adéquate les effets sur le système reproducteur chez les jeunes adultes, et la sécurité lors de la grossesse chez les humains n'a pas été établie.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de sodium (E211)
Arôme de framboise (contenant du propylène glycol E1520)
Sucralose (E955)
Acide citrique (E330)
Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

2 mois après la première ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré avec un bouchon de sécurité enfant en polyéthylène haute densité avec revêtement en polyéthylène basse densité expansé. Le flacon contient 60 ml ou 250 ml de solution buvable.

Conditionnement comprenant un flacon, une seringue pour administration orale de 8 ml en polyéthylène faible densité (avec graduations de 0,1 ml) et un adaptateur pour seringue.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1135/001 (250 ml flacon)

EU/1/16/1135/002 (60 ml flacon)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2016

Date du dernier renouvellement : 17 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Sialanar dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter le contenu et le format des supports pédagogiques, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Les objectifs du programme sont les suivants :

- apporter des informations sur l'administration de Sialanar, en particulier sur l'utilisation précise du dosage prescrit, le moment de l'administration avant les repas, la nécessité d'éviter l'administration de Sialanar avec des repas riches en graisses, l'utilisation de la seringue pour administration orale et la nécessité de remplir le tableau d'administration à la fin de la carte de rappel pour le soignant du patient afin de rappeler au soignant la dose correcte à administrer à l'enfant ;
- apporter des informations sur la prise en charge et la minimisation des réactions anticholinergiques, en particulier sur la prise en charge de la constipation, la rétention urinaire, la pneumonie, le risque d'augmentation de la température corporelle, les effets sur le SNC ou un surdosage et sur les réactions allergiques. En outre, les supports doivent souligner la difficulté de détecter les réactions anticholinergiques dans la population traitée et la nécessité de diminuer la dose à la dose précédente en cas de suspicion de réactions indésirables et de contacter le médecin. Les supports doivent également aborder la nécessité d'éviter l'exposition à un climat chaud et l'augmentation de la température corporelle; le risque de caries associé à une réduction de la salivation, la nécessité d'avoir une hygiène dentaire appropriée et des bilans dentaires réguliers, ainsi que la nécessité de vérifier le pouls à intervalles réguliers.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre, lorsque Sialanar est autorisé, tous les professionnels de la santé et les patients/soignants qui sont susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser Sialanar, ont accès aux kits pédagogiques suivants, ou qu'ils leur ont été délivrés:

Le matériel pédagogique pour le médecin doit contenir :

- Le résumé des caractéristiques du produit
- Des remarques sur l'importance de déclarer les réactions indésirables spécifiques, à savoir : rétention urinaire, constipation, pneumonie, réactions allergiques, caries dentaires, effets cardiovasculaires, effets sur le SNC et augmentation de la température corporelle
- La liste de vérification du prescripteur, qui doit contenir les messages clés suivants:
 - Informations sur l'administration de Sialanar
 - Prise en charge et minimisation de réactions anticholinergiques
- Le kit d'informations du patient doit contenir :
 - Note d'information du patient
 - La carte de rappel pour le soignant du patient, qui doit contenir les messages clés suivants:
 - Informations sur l'administration de Sialanar
 - Prise en charge et minimisation des réactions anticholinergiques

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CARTON**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sialanar 320 microgrammes/ml solution buvable
glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution contient 400 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalents à 320 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable
Un flacon de 60 ml
Une seringue pour administration orale de 8 ml
Un adaptateur pour seringue.
Un flacon de 250 ml
Une seringue pour administration orale de 8 ml
Un adaptateur pour seringue.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture, utiliser dans les 2 mois.

Date d'ouverture : _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1135/001 - flacon de 250 ml
EU/1/16/1135/002 - flacon de 60 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sialanar
Solution buvable

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
FLACON DE VERRE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sialanar 320 microgrammes/ml solution buvable
glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution contient 400 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalents à 320 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable
60 ml
250 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première ouverture, utiliser dans les 2 mois.
Date d'ouverture : _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1135/001 – flacon de 250 ml
EU/1/16/1135/002 – flacon de 60 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: information de l'utilisateur

Sialanar 320 microgrammes/ml solution buvable glycopyrronium

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit pour votre enfant uniquement. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Sialanar et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer Sialanar
3. Comment utiliser Sialanar
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sialanar
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sialanar et dans quel cas est-il utilisé

Sialanar contient le principe actif glycopyrronium.

Le glycopyrronium appartient à un groupe de médicaments dénommés ammonium quaternaires anticholinergiques, agents qui bloquent ou qui réduisent la transmission entre les cellules nerveuses. La diminution de cette transmission peut désactiver les cellules qui produisent la salive.

Sialanar est utilisé pour traiter la production excessive de salive (sialorrhée) chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents.

La sialorrhée (salivation excessive) est un symptôme fréquent de nombreuses maladies des nerfs et des muscles. Elle est le plus souvent provoquée par un mauvais contrôle des muscles du visage. La sialorrhée aiguë peut être associée à une inflammation, des infections dentaires ou des infections buccales.

Sialanar agit sur les glandes salivaires pour réduire la production de salive.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer Sialanar

Ne pas administrer Sialanar si votre enfant ou adolescent :

- est allergique au glycopyrronium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- est enceinte ou allaite
- est atteint de glaucome (augmentation de la pression dans l'œil)
- est incapable de vider complètement sa vessie (rétention urinaire)
- souffre d'une maladie rénale sévère
- est atteint d'une obstruction de l'estomac (sténose pylorique) ou des intestins provoquant des vomissements
- présente des diarrhées (selles fréquentes, non formées, aqueuses)

- est atteint de colite ulcérate (inflammation des intestins)
- présente des douleurs et un gonflement de l'estomac (iléus paralytique)
- est atteint de myasthénie grave (faiblesse musculaire et fatigue)
- prend l'un des médicaments suivants (voir rubrique « Autres médicaments et Sialanar ») :
dose orale solide de chlorure de potassium ;
médicaments anticholinergiques.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Sialanar si votre enfant présente :

- une maladie cardiaque, une insuffisance cardiaque, des battements cardiaques irréguliers ou une hypertension
- des troubles digestifs (constipation, brûlures d'estomac chroniques et indigestion)
- une température élevée (fièvre)
- une incapacité à transpirer normalement
- des problèmes rénaux ou des difficultés à uriner
- une barrière hématoencéphalique (la couche de cellules entourant le cerveau) anormale

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une de ces affections s'applique à votre enfant, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'administrer Sialanar.

Le soignant doit arrêter le traitement et consulter le prescripteur dans les cas suivants :

- pneumonie
- réaction allergique
- rétention urinaire
- modifications comportementales
- constipation
- fièvre

Évitez d'exposer l'enfant à des températures chaudes ou très élevées (climat chaud, température d'une pièce élevée) afin d'éviter une augmentation de la température corporelle et la possibilité d'un coup de chaleur. En cas de climat chaud, vérifiez avec le médecin de l'enfant si la dose de Sialanar doit être réduite.

Une réduction de la salivation pouvant augmenter le risque de maladies dentaires, les dents de l'enfant doivent être brossées quotidiennement et des bilans de santé bucco-dentaires réguliers doivent être réalisés.

La dose à administrer aux enfants atteints de problèmes rénaux peut être réduite.

Vérifiez le pouls de l'enfant s'il semble être souffrant. Signalez une fréquence cardiaque très lente ou très rapide à son médecin.

Utilisation à long terme

L'efficacité et la sécurité à long terme de Sialanar n'ont pas été étudiées au-delà de 24 semaines d'utilisation. L'utilisation continue de Sialanar doit être abordée avec le médecin de l'enfant tous les 3 mois afin de vérifier que Sialanar est toujours le traitement correct pour l'enfant.

Enfants de moins de 3 ans

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 ans car il est formulé en tant que formulation orale avec une dose à utiliser spécifiquement chez les enfants et les adolescents âgés de 3 ans et plus.

Autres médicaments et Sialanar

Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant prend, s'il a récemment pris ou s'il pourrait prendre tout autre médicament.

En particulier, la prise de Sialanar avec les médicaments suivants peut affecter la façon dont Sialanar ou les médicaments listés fonctionnent ou peut augmenter le risque d'effets indésirables :

- **chlorure de potassium** dose orale solide (voir rubrique située ci-dessus « Ne pas administrer Sialanar si l'enfant ou l'adolescent : »)
- **médicaments anticholinergiques** (voir la rubrique ci-dessus « Ne pas administrer Sialanar si l'enfant ou l'adolescent : »)
- **antispasmodiques** utilisés pour traiter **les nausées et les vomissements, par exemple la dompéridone ou le métoclopramide**
- **topiramate** utilisé pour traiter l'épilepsie
- **antihistaminiques** utilisés pour traiter certaines allergies
- **neuroleptiques/antipsychotiques** (clozapine, halopéridol, phénothiazine) utilisés pour traiter certaines maladies mentales
- **relaxants des muscles squelettiques** (toxine botulique)
- **antidépresseurs** (antidépresseurs tricycliques)
- **opioïdes** utilisés pour traiter la douleur sévère
- **corticostéroïdes** utilisés pour traiter des maladies inflammatoires

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien pour plus d'informations sur les médicaments à éviter pendant la prise de Sialanar.

Grossesse et allaitement

Ce médicament doit être utilisé chez l'enfant et l'adolescent. Sialanar ne doit pas être administré si la patiente est enceinte (ou si elle pourrait avoir débuté une grossesse) ou si elle allaite (voir rubrique 2 « Ne pas administrer »). Discutez avec le médecin de l'enfant de la nécessité d'une contraception.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sialanar peut affecter la vision et la coordination, ce qui peut affecter la réalisation de tâches spécialisées telles que conduire un véhicule, rouler à bicyclette ou utiliser des machines. Après avoir pris Sialanar, le patient ne doit pas conduire de véhicule, rouler à bicyclette ou utiliser une machine jusqu'à ce que l'effet sur sa vision et sa coordination ait complètement disparu. Consultez votre médecin si vous avez besoin de conseils supplémentaires.

Sialanar contient du sodium et du sel de benzoate (E211)

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose maximale, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Chaque ml de ce médicament contient 2,3 mg de sel de benzoate (E211).

3. Comment utiliser Sialanar

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Enfants et adolescents âgés de 3 ans à moins de 18 ans :

Votre médecin décidera de la dose correcte de Sialanar. La dose initiale sera calculée en fonction du poids de l'enfant. Les augmentations de la dose seront décidées par le médecin de l'enfant, en se servant du tableau ci-dessous comme guide, et dépendront à la fois de l'effet de Sialanar et de tout effet secondaire présenté par le patient (c'est la raison pour laquelle plusieurs niveaux de dose sont indiqués dans le tableau). La rubrique 4 inclut les effets indésirables possibles liés à l'utilisation de Sialanar. Ils doivent être abordés avec le médecin de l'enfant lors de chaque consultation médicale, y compris les visites pour les augmentations et les diminutions de doses, et à tout autre moment en cas d'inquiétude.

L'enfant doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 3 mois) afin de vérifier que Sialanar constitue toujours le traitement approprié pour lui.

Poids	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2	Niveau de dose 3	Niveau de dose 4	Niveau de dose 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

Administrez la dose prescrite par votre médecin à l'enfant trois fois par jour.

La dose doit être administrée 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

Il est important d'administrer la dose à heures régulières par rapport à la prise d'aliments. Ne pas administrer avec des aliments riches en graisses.

Voie d'administration

Sialanar doit être pris par voie orale.

Instructions d'utilisation

Comment utiliser la seringue pour administration orale

Retirez le bouchon de sécurité enfant du flacon.

Insérez l'orifice de l'adaptateur pour seringue à l'intérieur du col du flacon (cela a peut-être déjà été fait par le pharmacien).

Insérez l'extrémité de la seringue pour administration orale à l'intérieur de l'adaptateur pour seringue et vérifiez que la mise en place est sécurisée.



Laissez la seringue pour administration orale en place et retournez le flacon. Tirez lentement sur le piston jusqu'au niveau correct (voir les tableaux pour la dose correcte). Vérifiez que vous avez prélevé la quantité correcte. Le volume maximal de la dose la plus élevée est de 6 ml.



Retournez le flacon en position verticale.

Retirez la seringue pour administration orale en tenant le flacon et en effectuant doucement une rotation de la seringue.



Placez la seringue pour administration orale dans la bouche de l'enfant et pressez doucement le piston pour libérer lentement le médicament.

Après utilisation, laissez l'adaptateur pour seringue au niveau du col du flacon.

Replacez le bouchon.

La seringue pour administration orale doit être lavée délicatement à l'eau tiède et séchée après chaque utilisation (c'est-à-dire trois fois par jour). N'utilisez pas de lave-vaisselle.

Si le médicament est administré à votre enfant par une sonde d'alimentation, rincez la sonde avec 10 ml d'eau après avoir administré le médicament.

Si vous avez donné plus de Sialanar à votre enfant que vous n'auriez dû

Il est important de vous assurer qu'une dose précise est administrée à chaque fois afin de prévenir les effets nocifs de Sialanar observés avec les erreurs de dosage ou un surdosage.

Vérifiez sur la seringue que le niveau du produit à prélever est correct avant d'administrer Sialanar.

Consultez immédiatement un médecin si l'enfant a reçu trop de Sialanar, même s'il semble aller bien.

Si vous oubliez d'administrer Sialanar

Administrez la dose suivante lorsqu'elle est prévue. N'administrez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de donner Sialanar à votre enfant

Aucun effet de sevrage n'est attendu lors de l'arrêt de Sialanar. Le médecin de l'enfant pourra décider d'arrêter le traitement par Sialanar si les effets indésirables ne peuvent pas être pris en charge en réduisant la dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si l'un des effets indésirables graves suivants survient, arrêtez d'utiliser le médicament et consultez de toute urgence un médecin.

- Constipation (difficulté à émettre des selles) – très fréquent
- Difficulté à uriner (rétention urinaire) – très fréquent
- Pneumonie (infection thoracique sévère) – fréquent
- Réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons, éruption cutanée rouge avec surélévation et démangeaisons (urticaire), difficultés à respirer ou à déglutir, étourdissements) – fréquence inconnue

Les effets indésirables suivants peuvent être le signe d'une réaction allergique sévère. S'ils se produisent, conduisez l'enfant au centre d'urgences le plus proche et emportez le médicament avec vous.

- Gonflement de la langue, des lèvres, du visage ou de la gorge principalement (signes possibles d'un angioœdème) – fréquence inconnue

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Sécheresse buccale
- Difficultés à émettre des selles (constipation)
- Diarrhées
- Vomissements
- Bouffées vasomotrices
- Congestion nasale
- Incapacité à vider complètement la vessie (rétention urinaire)
- Réduction des sécrétions dans le thorax
- Irritabilité

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Infection des voies respiratoires supérieures (infection thoracique)
- Pneumonie (infection thoracique sévère)
- Infection des voies urinaires
- Somnolence (envie de dormir)
- Agitation
- Fièvre (pyrexie)
- Saignements de nez (épistaxis)
- Éruption cutanée

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Mauvaise haleine (halitose)
- Infection fongique (muguet) de la gorge (candidose œsophagienne)
- Contractions anormales du tractus digestif lors de l'ingestion d'aliments (troubles de la motilité gastro-intestinale)
- Un trouble des muscles et des nerfs dans l'intestin qui provoque une obstruction ou un blocage (pseudo-obstruction)
- Élargissement de la pupille des yeux (mydriase)
- Mouvement oculaire involontaire (nyctagmus)
- Maux de tête
- Déshydratation
- Soif en climat chaud

Autres effets indésirables survenant avec des anticholinergiques mais dont la fréquence avec le glycopyrronium est inconnue

- Réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons, éruption cutanée rouge avec surélévation et démangeaisons (urticair), difficultés à respirer ou à déglutir, étourdissements)
- Réaction allergique sévère (angioœdème) ; les signes incluent un gonflement de la langue, des lèvres, du visage ou de la gorge principalement
- Nervosité, hyperactivité, capacité d'attention limitée, frustration, sautes d'humeur, crises de colère ou comportement explosif, sensibilité excessive, gravité ou tristesse, épisodes de pleurs fréquents, peur
- Insomnie (difficulté à dormir)
- Augmentation de la pression dans l'œil (qui pourrait provoquer un glaucome), photophobie (sensibilité à la lumière), sécheresse oculaire

- Fréquence cardiaque lente suivie par une fréquence cardiaque rapide, palpitations et battements cardiaques irréguliers
- Inflammation et gonflement des sinus (sinusite)
- Envie de vomir (nausée)
- Sécheresse cutanée
- Capacité réduite à transpirer, qui peut provoquer une fièvre et un coup de chaleur
- Besoin fréquent d'uriner

Les effets indésirables peuvent parfois être difficiles à reconnaître chez les patients atteints de problèmes neurologiques qui ne peuvent pas exprimer facilement comment ils se sentent.

Si vous pensez qu'un effet secondaire préoccupant est survenu à la suite d'une augmentation de dose, il convient de diminuer celle-ci à la dose précédemment utilisée et de contacter votre médecin.

Indiquez à votre médecin si vous remarquez des changements de comportement ou tout autre changement chez l'enfant.

Déclaration des effets indésirables

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit à l'Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sialanar

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ce médicament doit être utilisé dans les 2 mois suivant la première ouverture du flacon.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Sialanar ne doit pas être utilisé si l'emballage a été ouvert ou endommagé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sialanar

Le principe actif est le glycopyrronium.

Chaque ml de solution contient 400 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalents à 320 microgrammes de glycopyrronium.

Les autres ingrédients sont le benzoate de sodium (E211) (voir rubrique 2 « Sialanar contient du sodium et du sel de benzoate »), arôme framboise (contenant du propylène glycol E1520), sucralose (E955), acide citrique (E330) et eau purifiée.

Comment se présente Sialanar et contenu de l'emballage extérieur

Sialanar solution buvable est un liquide limpide et incolore. Il est fourni dans un flacon en verre ambré de 60 ml ou 250 ml dans un emballage en carton. Chaque carton contient un flacon, une seringue pour administration orale de 8 ml et un adaptateur pour seringue.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.