

REF. RF2207397/24 REG. I.S.P. N° F-28500/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sialanar solución 320 microgramos/mL solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 400 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalente a 320 microgramos de glicopirronio.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada mL contiene 2,3 mg de benzoato de sodio (E211).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de sialorrea grave (exceso de producción de saliva patológico crónico) en adolescentes y en niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos.

4.2. Posología y forma de administración

El Sialanar debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos con trastornos neurológicos.

Posología

Debido a la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo, se recomienda Sialanar para el empleo intermitente a corto plazo (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

Población pediátrica – adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores

La pauta de administración del glicopirronio depende del peso del niño, comenzando aproximadamente con 12,8 microgramos/kg por dosis (equivalente a 16 microgramos/kg por dosis de bromuro de glicopirronio), tres veces al día y aumentando las dosis que se muestran a continuación en la Tabla 1, cada 7 días. El ajuste de la dosis debe continuar hasta que la eficacia compense las reacciones adversas y se aumentará o se disminuirá cuando proceda, hasta una dosis individual máxima de 64 microgramos/kg de peso corporal de glicopirronio o 6 mL (1,9 mg de glicopirronio, equivalente a 2,4 mg de bromuro de glicopirronio) tres veces al día, si esta es inferior. El ajuste de la dosis se debe consensuar con el cuidador para evaluar la eficacia y las reacciones adversas hasta que se encuentre una dosis de mantenimiento aceptable.

Las reacciones adversas se pueden reducir utilizando la dosis efectiva más baja necesaria para controlar los síntomas. Es importante que el cuidador compruebe el volumen de la dosis en la jeringa antes de la administración. El volumen máximo de la dosis más alta es de 6 mL. En caso de que se conozca la aparición de una reacción adversa anticolinérgica cuando se aumente la dosis, esta se debe reducir a la dosis más baja anterior y realizar un seguimiento de la reacción adversa (ver sección 4.4). Si la reacción adversa persiste, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de estreñimiento, retención urinaria o neumonía (ver sección 4.8), se debe interrumpir el tratamiento y contactar con el médico prescriptor del medicamento.

Los niños más pequeños pueden ser más susceptibles a reacciones adversas y esto se debe tener en cuenta cuando se ajuste la dosis.

Después del periodo de ajuste de la dosis, se debe controlar la sialorrea en el niño junto con el cuidador a intervalos no superiores a 3 meses, para evaluar los cambios en la eficacia y/o tolerancia durante el tiempo transcurrido y ajustar la dosis correctamente.

La Tabla 1 muestra la dosis en mL de solución que se debe administrar para cada rango de peso a cada aumento de la dosis.

Tabla 1. Tabla de dosis para niños y adolescentes con función renal normal

Peso	Nivel de dosis 1	Nivel de dosis 2	Nivel de dosis 3	Nivel de dosis 4	Nivel de dosis 5
Kg	(~12,8µg/kg) ¹	(~25,6µg/kg) ¹	(~38,4µg/kg) ¹	(~51,2µg/kg) ¹	(~64µg/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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

¹ se refiere a µg/kg de glicopirronio

*Dosis máxima individual en este rango de peso

Poblaciones especiales

Población pediátrica (niños con edades <3 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de glicopirronio en niños desde el nacimiento hasta <3 años. No se dispone de datos.

Población adulta

Sialanar está indicado únicamente para la población pediátrica. La evidencia de los ensayos clínicos es limitada para el uso de glicopirronio en la población adulta con exceso de producción de saliva patológico.

Personas de edad avanzada

Sialanar está indicado únicamente para la población pediátrica. Las personas de edad avanzada presentan una semivida de eliminación más larga y una tasa de aclaramiento del medicamento reducida y además existen pocos datos que apoyen la eficacia en un uso a corto plazo. Así, Sialanar no se debe utilizar en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina predominantemente a través del sistema circulatorio mediante excreción renal y no se cree que la insuficiencia hepática dé lugar a un resultado un aumento relevante en la exposición sistémica a glicopirronio.

Insuficiencia renal

Las dosis se deben reducir un 30% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (eGFR <90-≥30 mL/min/1,73 m²) (ver Tabla 2). Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73m²), incluidos aquellos con insuficiencia renal terminal que requieren diálisis (ver sección 4.3).

Tabla 2. Tabla de dosificación para niños y adolescentes con insuficiencia renal leve a moderada

Peso	Nivel de dosis 1	Nivel de dosis 2	Nivel de dosis 3	Nivel de dosis 4	Nivel de dosis 5
Kg	(~8,8µg/kg) ¹	(~17,6µg/kg) ¹	(~27,2µg/kg) ¹	(~36µg/kg) ¹	(~44,8µg/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*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

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 se refiere a µg/kg de glicopirronio

*Dosis máxima individual en este rango de peso

Forma de administración

Únicamente para vía oral.

La administración conjunta con comida da como resultado una disminución de la exposición sistémica al medicamento (ver sección 5.2). La dosis se debe administrar por lo menos una hora antes o por lo menos dos horas después de las comidas o a horas fijas en relación a la ingesta de la comida. Se deben evitar alimentos con un alto contenido en grasas. En casos en los que las necesidades específicas del niño determinen que es necesaria la administración conjunta con comida, la dosis del medicamento se debe administrar de forma fija durante la ingesta de comidas.

Introducir el adaptador de la jeringa en el cuello del frasco. Introducir el final de la jeringa oral en el adaptador de la jeringa y asegurarse de que queda bien sujeto. Volcar el frasco hacia abajo. Presionar cuidadosamente el émbolo hacia abajo hasta el nivel correcto (ver las tablas 1 y 2 para la dosis correcta). Girar el frasco hacia arriba. Extraer la jeringa oral. Colocar la jeringa oral dentro de la boca del niño y presionar el émbolo lentamente para liberar cuidadosamente el medicamento. Si se administra el medicamento a su hijo a través de una sonda de alimentación, lavar la sonda con 10 mL de agua después de haber administrado el medicamento.

La jeringa oral se debe lavar cuidadosamente con agua caliente y dejar que se seque después de cada uso (es decir, tres veces al día). No utilizar un lavaplatos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia.

Glaucoma.

Retención urinaria.

Insuficiencia renal grave (eGFR<30 mL/min/1.73m²), incluyendo a pacientes con enfermedades renales en fase terminal que requieren diálisis.

Antecedentes de obstrucción intestinal, colitis ulcerosa, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis.

Tratamiento concomitante con una dosis oral sólida de cloruro potásico y anticolinérgicos (ver sección 4.5).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos anticolinérgicos

Efectos anticolinérgicos tales como retención urinaria, estreñimiento y sobrecalentamiento debido a la inhibición de la sudoración pueden ser dosis dependientes y difíciles de evaluar en un niño discapacitado. El control por parte de los médicos y de los cuidadores es necesario de acuerdo con las siguientes instrucciones:

El cuidador debe interrumpir el tratamiento y pedir consejo al médico prescriptor en caso de:

- estreñimiento
- retención urinaria
- neumonía
- reacción alérgica
- pirexia
- clima muy caluroso
- cambios en el comportamiento

Después de evaluar el efecto adverso, el médico prescriptor decidirá si la interrupción del tratamiento se debe mantener o si se debe continuar con una dosis más baja (ver sección 4.2).

Falta de datos de seguridad a largo plazo

No hay datos de seguridad publicados más allá de las 24 semanas de duración del tratamiento. Debido a los pocos datos disponibles de seguridad a largo plazo y las dudas sobre el riesgo potencial de carcinogenicidad, la duración total del tratamiento debe ser la más corta posible. Si es necesario un tratamiento continuado (por ejemplo, en cuidados paliativos) o si el tratamiento se repite de forma intermitente (por ejemplo, uso no paliativo en el tratamiento de la enfermedad crónica) se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de acuerdo a cada caso individual y el tratamiento debe ser controlado de forma más estrecha.

Sialorrea leve a moderada

Debido a la escasa probabilidad de beneficio y al perfil de efecto adverso conocido, Sialanar no se debe administrar a niños con sialorrea leve a moderada.

Trastornos cardíacos

El glicopirronio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio, hipertensión, enfermedad coronaria, arritmias cardíacas y patologías que se caracterizan por la presencia de taquicardia (incluyendo tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca) debido al aumento potencial de la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y trastornos de la frecuencia cardíaca producidos por su administración (ver sección 4.8). Se debe aconsejar al cuidador que tome el pulso al niño si parece indispuesto e informar al médico si la frecuencia cardíaca es muy alta o muy baja.

REF. RF2207397/24

REG. I.S.P. N° F-28500/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

Trastornos gastrointestinales

Los antimuscarínicos como el glicopirronio se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, con antecedentes de estreñimiento y con diarrea.

Trastornos dentales

Dado que una reducción de la salivación puede aumentar el riesgo de caries y de enfermedades periodontales, es importante que los pacientes mantengan una higiene dental diaria adecuada y que revisen su salud dental de forma habitual.

Trastornos respiratorios

El glicopirronio puede provocar espesor de las secreciones, lo cual puede hacer aumentar el riesgo de infección respiratoria y neumonía (ver sección 4.8). La administración de glicopirronio se debe interrumpir si aparece una neumonía.

Reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC)

En los ensayos clínicos se ha descrito un aumento de los efectos sobre el SNC incluyendo: irritabilidad, somnolencia, agitación, hiperactividad, déficit de atención, frustración, cambios de humor, estallidos de temperamento o comportamiento explosivo, sensibilidad excesiva, seriedad o tristeza, episodios frecuentes de llantos y temor (ver sección 4.8). Se deben controlar los cambios de comportamiento.

Como consecuencia de su carga cuaternaria, el glicopirronio presenta una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica, aunque el grado de penetración es desconocido. Se deberá actuar con precaución con los niños con la barrera hematoencefálica comprometida, por ejemplo, derivación intraventricular, tumor cerebral, encefalitis.

Niños menores de 3 años

Sialanar no está recomendado para niños menores de 3 años dado que existen pocos datos sobre la eficacia y la seguridad del glicopirronio para este grupo de edad.

Excipiente(s) con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis máxima; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Benzoato de sodio

Este medicamento contiene 2,3 mg de benzoato de sodio (E211) en cada mL.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Población pediátrica

Existen pocos datos disponibles en relación con las interacciones con otros medicamentos en el grupo de edad pediátrica.

La información siguiente de interacciones del medicamento es relevante para el glicopirronio.

Contraindicaciones del uso concomitante (ver sección 4.3)*Dosis oral sólida de cloruro potásico*

El glicopirronio puede potenciar el riesgo de lesiones del tracto digestivo superior asociadas a las formulaciones orales sólidas de cloruro potásico debido al aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal creando una concentración localizada elevada de iones potasio. Se ha observado una asociación con la aparición de hemorragia gastrointestinal alta y pequeñas úlceras intestinales, estenosis, perforación y obstrucción.

Anticolinérgicos

El uso concomitante de anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de los efectos adversos de los anticolinérgicos. Los anticolinérgicos pueden retrasar la absorción gastrointestinal de otros anticolinérgicos administrados por vía oral y también aumentar el riesgo de los efectos adversos de los anticolinérgicos.

Uso concomitante a considerar con precaución*Antiespasmódicos*

El glicopirronio puede actuar como antagonista de los efectos farmacológicos de sustancias gastrointestinales procinéticamente activas como la domperidona y a metoclopramida.

Topiramato

El glicopirronio puede potenciar los efectos de oligohidrosis e hipertermia asociados al uso del topiramato, especialmente en pacientes pediátricos.

Antihistamínicos sedantes

Los antihistamínicos sedantes pueden tener efectos anticolinérgicos aditivos. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del anticolinérgico y/o antihistamínico.

Neurolépticos/antipsicóticos

Pueden potenciarse los efectos de sustancias activas como fenotiazinas, clozapina y haloperidol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de anticolinérgico y/o neuroléptico/antipsicótico.

Relajantes del músculo esquelético

El empleo de anticolinérgicos después de la administración de toxina botulínica puede potenciar los efectos anticolinérgicos sistémicos.

REF. RF2207397/24 REG. I.S.P. N° F-28500/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

Antidepresivos tricíclicos y los IMAO

Los antidepresivos tricíclicos y los IMAO pueden tener efectos anticolinérgicos aditivos. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de anticolinérgico y/o antidepresivos tricíclicos y los IMAO.

Opiáceos

Sustancias activas como la petidina y la codeína pueden dar como resultado efectos aditivos adversos sobre el sistema nervioso central y gastrointestinales, y aumentar el riesgo de estreñimiento grave o íleo paralítico y depresión del SNC. Si el uso concomitante no se puede evitar, se debe controlar que los pacientes no padezcan depresión del SNC y estreñimiento potencialmente excesivo o prolongado.

Corticoesteroides

Se puede desarrollar glaucoma inducido por esteroides debido a la administración tópica, inhalada, oral o intravenosa de esteroides. El uso concomitante puede dar como resultado un aumento de la presión intraocular a través de un mecanismo de ángulo abierto o cerrado.

Otros

Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas (por ejemplo, antihistamínicos, antidepresivos) pueden provocar efectos acumulativos en el sistema nervioso parasimpático, incluyendo sequedad de la boca, retención urinaria, estreñimiento y confusión, y un aumento del riesgo de síndrome de intoxicación colinérgica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

En caso de que sea necesario, se deben considerar métodos anticonceptivos eficaces antes del tratamiento en mujeres en edad fértil.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Sialanar en mujeres embarazadas. La evaluación de las variables reproductivas para el glicopirronio es limitada (ver sección 5.3). El glicopirronio está contraindicado durante el embarazo (ver la sección 4.3).

Lactancia

No se ha establecido seguridad en la lactancia. El uso durante la lactancia está contraindicado (ver sección 4.3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de Sialanar sobre la fertilidad masculina o femenina. La conducta reproductiva en ratas a las que se ha administrado glicopirronio muestra un descenso en la tasa de embarazos y en la tasa de supervivencia en el destete. Los datos de dominio público son insuficientes para evaluar adecuadamente los efectos sobre el aparato reproductor en adultos jóvenes (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sialanar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los efectos anticolinérgicos del glicopirronio pueden provocar visión borrosa, mareos y otros efectos que pueden perjudicar la capacidad del paciente para realizar tareas peligrosas como conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas. Las reacciones adversas aumentan a medida que aumenta la dosis.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas son habituales con el glicopirronio debido a sus conocidos efectos farmacodinámicos anticolinérgicos. Las reacciones adversas más comunes son sequedad de la boca (11%), estreñimiento (20%), diarrea (18%), vómitos (18%), retención urinaria (15%), rubefacción (11%) y congestión nasal (11%).

Las reacciones adversas son más comunes con las dosis más altas y un uso prolongado.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en los documentos de los ensayos utilizando glicopirronio para sialorrea en la población pediátrica (incluyendo 2 ensayos controlados con placebo, un estudio de seguridad sin grupo de control utilizando glicopirronio durante un periodo de 6 meses, y 3 estudios de apoyo con datos de reacciones adversas en la población diana) están recogidos en la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 3). Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas están clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Lista de reacciones adversas

Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infección de las vías respiratorias altas	Frecuentes
Neumonía	Frecuentes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

Infección del trato urinario	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	
Irritabilidad	Muy frecuentes
Agitación	Frecuentes
Somnolencia	Frecuentes
Inquietud	Frecuencia no conocida
Hiperactividad	Frecuencia no conocida
Déficit de atención	Frecuencia no conocida
Frustración	Frecuencia no conocida
Humor variable	Frecuencia no conocida
Enfados	Frecuencia no conocida
Trastorno explosivo intermitente	Frecuencia no conocida
Sensibilidad, timidez y trastorno de retirada social específico de la infancia o la adolescencia	Frecuencia no conocida
Sensación de tristeza	Frecuencia no conocida
Llanto	Frecuencia no conocida
Miedo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Poco frecuentes
Insomnio	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	
Midriasis	Poco frecuentes
Nistagmo	Poco frecuentes
Glaucoma de ángulo cerrado	Frecuencia no conocida
Fotofobia	Frecuencia no conocida
Sequedad de ojos	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	
Rubefacción	Muy frecuentes
Bradicardia transitoria	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Congestión nasal	Muy frecuentes
Epistaxis	Frecuentes
Secreciones bronquiales reducidas	Muy frecuentes
Sinusitis	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

Sequedad de boca	Muy frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes
Diarrea	Muy frecuentes
Vómitos	Muy frecuentes
Halitosis	Poco frecuentes
Candidiasis esofágica	Poco frecuentes
Trastorno de motilidad gastrointestinal	Poco frecuentes
Pseudoobstrucción	Poco frecuentes
Náuseas	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Exantema	Frecuentes
Sequedad de la piel	Frecuencia no conocida
Inhibición de la sudoración	Frecuencia no conocida
Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	Muy frecuentes
Urgencia urinaria	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Pirexia	Frecuentes
Deshidratación	Poco frecuentes
Sed en clima caluroso	Poco frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida
Reacciones alérgicas	Frecuencia no conocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Retención urinaria

La retención urinaria es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (15%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva la retención urinaria.

Neumonía

La neumonía es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (7,9%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva la neumonía.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)**

Estreñimiento

El estreñimiento es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (30%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva el estreñimiento.

Sistema nervioso central

Aunque el glicopirronio tiene una capacidad limitada para cruzar la barrera hematoencefálica, se ha descrito en estudios clínicos un aumento de efectos sobre el sistema nervioso central (23%). Estos efectos deben ser consultados con el cuidador durante los análisis del tratamiento y si fuera necesario considerar una reducción de la dosis (ver sección 4.4).

Trastornos cardíacos

El glicopirronio tiene un efecto sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea a dosis utilizadas durante la anestesia aunque los estudios clínicos realizados en niños con exceso de producción de saliva crónico no han mostrado este efecto. Cuando se evalúe la tolerancia, se debe tener en cuenta un efecto sobre el sistema cardiovascular (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico: farmacovigilancia@biopasgroup.com

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis de glicopirronio puede dar como resultado un síndrome anticolinérgico, producido por la inhibición de la neurotransmisión colinérgica en los sitios de los receptores muscarínicos. Las manifestaciones clínicas están causadas por efectos en el SNC, efectos sobre el sistema nervioso periférico o en ambos. Manifestaciones frecuentes incluyen rubefacción, sequedad de la piel y de las membranas mucosas, midriasis con pérdida de acomodación, estado mental alterado y fiebre. Otras manifestaciones incluyen taquicardia sinusal, disminución de los ruidos intestinales, íleo funcional, retención urinaria, hipertensión, temblores y espasmos mioclónicos.

Manejo

Los pacientes que presentan una intoxicación anticolinérgica deben ser llevados al servicio de urgencias más cercano que disponga de servicios avanzados de soporte vital. No se recomienda la descontaminación gastrointestinal con carbón activado previa al ingreso hospitalario debido a su potencial para producir somnolencia y convulsiones y el consiguiente riesgo de aspiración pulmonar. En el hospital, se puede administrar carbón activo si las vías respiratorias del paciente pueden protegerse adecuadamente. El salicilato de fisostigmina está recomendado cuando existe una taquidisritmia con el consiguiente compromiso hemodinámico, convulsiones intratables, agitación grave o psicosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

Se debe aconsejar a pacientes y/o padres/cuidadores de que se aseguren que se administra una dosis precisa en cada toma, para evitar las consecuencias perjudiciales de las reacciones anticolinérgicas del glicopirronio observadas cuando se cometen errores en la dosificación o en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para trastornos funcionales gastrointestinales, anticolinérgicos sintéticos, compuestos de amonio cuaternario. Código ATC: A03AB02.

Mecanismo de acción

El glicopirronio es un antimuscarínico derivado del amonio cuaternario con efectos periféricos similares a los de la atropina.

Los antimuscarínicos son inhibidores eficaces de las acciones de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos de los sitios efectores autónomos inervados por los nervios parasimpáticos (postgangliónicos colinérgicos). También inhiben la acción de la acetilcolina en los lugares en los que el músculo liso no presenta inervación colinérgica.

Efectos farmacodinámicos

La salivación está mediada principalmente por la inervación parasimpática de las glándulas salivares. El glicopirronio inhibe eficazmente los receptores muscarínicos colinérgicos en las glándulas salivares y en otros tejidos periféricos, reduciendo indirectamente de esta forma la tasa de salivación. El glicopirronio tiene poco efecto sobre los estímulos colinérgicos en los receptores nicotínicos de la acetilcolina, sobre las estructuras inervadas por las neuronas colinérgicas postgangliónicas, y sobre los músculos lisos que responden a la acetilcolina pero no presentan inervación colinérgica.

Los efectos antimuscarínicos periféricos que se producen al aumentar la dosis son: disminución de la producción de secreciones de la glándula salivar, de las glándulas bronquiales y sudoríparas; dilatación de las pupilas (midriasis) y parálisis de acomodación (cicloplejia); aumento de la frecuencia cardíaca; inhibición de la micción y reducción en el tono gastrointestinal; inhibición de la secreción del ácido gástrico.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de eficacia controlada con placebo incluyen pacientes con una duración de tratamiento de 8 semanas. No existen datos controlados con placebo o comparados más allá de las 8 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

Zeller *et al* 2012a evaluó la eficacia de la solución oral de bromuro de glicopirronio (1 mg/5 mL) para la gestión del exceso de producción de saliva asociado a la parálisis cerebral y a otras patologías neurológicas. Treinta y ochos pacientes con edades de 3–23 años que pesan por lo menos 27 lb (12,2 kg) con exceso de salivación grave (ropa mojada 5–7 días/semana) fueron aleatorizados para el tratamiento durante ocho semanas con glicopirronio (n = 20), 20-100 µg/kg (no superior a 3 mg en total) tres veces al día, o combinado con placebo (n = 18). Las primeras cuatro semanas fueron un periodo de ajuste individual en etapas fijas en función de la respuesta seguido de un tratamiento de mantenimiento durante 4-semanas. La variable principal de la eficacia fue la tasa de respuesta, definida como el porcentaje que muestra una mejoría \geq a 3 puntos en la «Teacher's Drooling Scale» modificada (mTDS). La población principal del análisis se revisó para que sólo incluyera pacientes con edades de 3 -16 años que dio como resultado 19 pacientes en el grupo de la solución oral de glicopirrolato y 17 en el grupo placebo. La tasa de respuesta se definió como por lo menos una mejoría de 3 puntos en la «Teacher's Drooling Scale» modificada (mTDS).

Tasa de respuesta a la semana 8	Por lo menos una mejoría de 3 puntos en la TDSm	Media de las mejorías en la TDSm
Glicopirronio	14 de 19 pacientes (73,7%)	3,94 puntos (DE: 1.95; IC del 95%: 2,97–4,91)
Placebo	3 de 17 pacientes (17,6%)	0,71 puntos (DE: 2.14; IC del 95%: –0,43–1,84)
Valor de p	p = 0,0011	p <0,0001

Además, el 84% de los médicos y el 100% de los padres/cuidadores consideró útil el glicopirrolato en comparación con el 41% y el 56%, respectivamente, en el caso de placebo ($p \leq 0,014$). Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados durante el tratamiento (glicopirrolato frente a placebo) fueron sequedad de boca, estreñimiento, vómitos y congestión nasal.

La seguridad y la eficacia del glicopirronio se han estudiado en un estudio abierto sin grupo control durante un periodo de 24 semanas en niños con edades de 3 a 18 años. A la semana 24/visita de salida, el 52,3% (intervalo de confianza del 95% 43,7–60,9) de los pacientes (n=130) tuvo una disminución de por lo menos tres puntos en la mTDS desde el inicio y fueron clasificados como respondedores al tratamiento con la solución oral de glicopirrolato. El perfil de seguridad coincide con el que se observa con los anticolinérgicos (ver las secciones 4.4 y 4.8).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media del glicopirronio comparando una sola dosis oral de 50 µg/kg y una sola dosis intravenosa de 5 µg/kg fue baja de aproximadamente un 3% (rango 1,3– 13,3%) en niños con edades entre 7–14 años sometidos a cirugía intraocular (n= 6) debido a la baja solubilidad en lípidos del medicamento. Los datos dispersos de las muestras de farmacocinética sugieren la dosis farmacocinética proporcional.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

La biodisponibilidad del glicopirronio oral en niños se sitúa en la de los adultos con escasa alimentación y en ayunas.

Distribución

En adultos, la distribución del glicopirronio fue rápida después de una sola dosis intravenosa de 6 µg/kg; la semivida de distribución fue de $2,2 \pm 1,3$ minutos. Después de una administración de glicopirronio marcado en ^3H , más del 90% del radio-marcado desapareció del plasma en 5 minutos, y casi un 100% en 30 minutos, lo que refleja una distribución rápida. Los análisis de los datos de farmacocinética de la población de adultos sanos y niños con exceso de producción de saliva crónica, leve a moderada, asociada a parálisis cerebral a los que se administró glicopirronio (vía de administración y dosis no especificadas) no mostraron farmacocinética lineal del medicamento.

El volumen de distribución, $0,64 \pm 0,29$ L/kg en adultos es similar al del total de agua corporal. El volumen de distribución es un poco más elevado en las poblaciones pediátricas, en el rango de 1,31 a 1,83 L/kg.

Se ha demostrado que la farmacocinética del glicopirronio es esencialmente independiente de la edad de los niños en edades comprendidas en el intervalo de edad de 0,19 – 14 años administrando una sola dosis intravenosa de 5 µg/kg. En la mayoría de sujetos pediátricos, los gráficos de glicopirronio plasmático vs tiempo han descrito una curva triexponencial; los adultos generalmente muestran una curva biexponencial. Se han observado cambios discretos en el volumen de distribución (V_{ss}) y en el aclaramiento (Cl) en niños con edades entre 1 y 3 años, que dan como resultado una semivida de eliminación más corta, estadísticamente significativa ($t_{1/2,z}$), que la observada en los grupos más jóvenes (<1 año de edad; $p = 0,037$) o mayores (>3 años de edad; $p = 0,042$).

En un estudio con adultos sanos, una dosis única de 2000 µg de bromuro de glicopirronio (400 µg/mL) dio como resultado un AUC de 2,39 µg.h/L (en ayunas). Después de la administración intravenosa (IV) de glicopirronio a 6 µg/kg, se observó un $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ de 8,64 µg.h/L.

Basados en consideraciones fisicoquímicas teóricas, se esperaba que el componente amonio cuaternario del glicopirronio tuviera una biodisponibilidad central baja, el glicopirronio no fue detectable en LCR de pacientes quirúrgicos anestesiados o pacientes sometidas a cesárea que recibieron una dosis intravenosa de 6 – 8 µg/kg. En la población pediátrica, la administración intravenosa de glicopirronio a 5 µg/kg tiene una biodisponibilidad central baja, excepto en el caso en el que la barrera hematoencefálica está comprometida (por ejemplo, infección de la derivación).

Eliminación

La vía de eliminación principal del glicopirronio es la excreción renal, principalmente como medicamento inalterado. Aproximadamente el 65% de una dosis intravenosa se excreta por vía renal dentro de las primeras 24 horas. Una pequeña proporción (~5%) se elimina por la bilis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

La semivida de eliminación del glicopirronio parece ser dependiente de la vía de administración siendo de $0,83 \pm 0,27$ horas después de la administración intravenosa, 75 minutos después de la administración intramuscular y en la franja de 2,5- 4 h después de la administración oral (solución), aunque está fue de nuevo altamente variable. Que las dos últimas semividas, y especialmente la de la administración oral, sean más largas que la de la administración intravenosa refleja probablemente la complejidad de la absorción y distribución del glicopirronio en cada vía. Es posible que la absorción prolongada después de la administración oral se traduzca en una eliminación más rápida que la absorción (conocida como cinética flip-flop, caracterizada por $K_a < K_e$).

El aclaramiento corporal total del medicamento tras una dosis intravenosa es relativamente alto de entre $0,54 \pm 0,14$ L/h/kg y $1,14 \pm 0,31$ L/h/kg. Puesto que esto supera la tasa de filtración glomerular y parece que más del 50% de la dosis es excretada inalterada en la orina, es probable que la eliminación renal del glicopirronio implique tanto a la filtración glomerular como la secreción tubular proximal de acuerdo al mecanismo secretor.

Se observó un aumento medio en la exposición sistémica total (AUC_{last}) de hasta 1,4 veces en sujetos adultos con insuficiencia renal leve y moderada ($FG \geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) y hasta 2,2 veces en sujetos con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (FG estimado $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Es necesaria una reducción del 30% de la dosis (ver Tabla 2) en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El glicopirronio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Otros

Características basales

Los parámetros básicos (edad, peso, sexo y raza) no afectan a la farmacocinética del glicopirronio.

Insuficiencia hepática

No se espera que la insuficiencia hepática afecte la farmacocinética del glicopirronio dado que la mayoría del medicamento se elimina a través de los riñones.

Alimentos

La administración conjunta con alimentos da como resultado una disminución marcada en la exposición sistémica a glicopirronio (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Para el Sialanar, no se han realizado estudios no clínicos, incluyendo estudios de genotoxicidad o de carcinogenicidad.

Los pocos datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas.

REF. RF2207397/24

REG. I.S.P. N° F-28500/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL

(GLICOPIRRONIO)

La toxicidad de una sola dosis de glicopirronio se ha probado en varios ensayos, aunque sólo están disponibles pocos detalles experimentales. Para la administración oral se han descrito unos valores elevados de DL₅₀ de 550 mg/kg en ratones y superiores a 1.000 mg/kg en ratas. En ratas a dosis superiores (1500-2000 mg/kg) se observaron temblores, convulsiones clónicas y tónicas, y trabajo respiratorio antes de la muerte, dando como resultado una parada respiratoria.

La administración oral crónica de glicopirronio a unas dosis de 4, 16 y 64 mg/kg durante un periodo de hasta 27 semanas en perros produjo midriasis, cicloplejia, xerostomía, emesis, lagrimeo ocasional, inyección de la esclera y rinorrea.

No es posible la extrapolación de los márgenes de seguridad a la población pediátrica, puesto que no hay datos disponibles de estudios de toxicidad de dosis repetidas y no se han llevado a cabo estudios en animales jóvenes con glicopirronio.

Los datos sobre variables reproductivas para el glicopirronio son muy limitados. Se observó una reducción de cuerpos lúteos en ratas hembras a las que se administró glicopirronio. No se observaron efectos sobre la fertilidad en las ratas machos. La conducta reproductiva en ratas a las que se ha administrado glicopirronio muestra un descenso en la tasa de embarazos y en la tasa de supervivencia en el destete. La significancia de los hallazgos no clínicos en humanos no es muy clara, y la falta de datos en humanos del medicamento lleva a que el glicopirronio esté contraindicado en mujeres embarazadas. No existen datos suficientes de dominio público para evaluar adecuadamente los efectos sobre el aparato reproductor en adultos jóvenes, y no se ha establecido seguridad durante el embarazo en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sucralosa (E955), Benzoato de Sodio (E211), Acido Citrico Anhidro (E330), Saborizante de Frambuesa (contiene sabor natural y Propilenglicol E1520), agua purificada, c.s.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

24 meses

2 meses después de abrir el envase por primera vez.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

REF. RF2207397/24 REG. I.S.P. N° F-28500/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIALANAR SOLUCIÓN ORAL 320 mcg/mL
(GLICOPIRRONIO)

6.5. Naturaleza y contenido del envase

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Versión 001_Diciembre 2023

Fabricante:

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

Importado por:

