”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 396, cod (A03AB02): DCI GLICOPIRONIUM BROMIDUM

I. Indicație terapeutică(face obiectul unui contract cost –volum):

Tratamentul simptomatic al sialoreei severe (salivație excesivă patologică cronică) la copii și adolescenți cu vârsta peste 3 ani cu tulburări neurologice cronice.

II. Includere in tratament:

1. Criterii de includere

- copii și adolescenți cu vârsta ≥3 ani si <18 ani cu afecțiuni neurologice cronice (cum ar fi: paralizie cerebrala, sindrom Angelman, sindrom Rett, encefalopatie epileptică, retard cognitiv etc.) având diagnostic de sialoree cronică (sialoree severa constantă de > 4 săptămâni)- sialoreea trebuie sa fie severă conform scalei Teachers modificată (anexa 1) cu scor ≥6
- greutatea să fie ≥ 13kg
- să existe un acord informat al părintelui sau reprezentantului legal
- părinți sau reprezentanți legali complianți la recomandările terapeutice, capabili să urmărească corespunzător copilul și să raporteze medicului efectele medicației

2. Criterii de excludere

- vârsta <3 ani sau ≥18 ani
- greutate sub 13 kg
- sialoreea ușoară sau moderată (grad 2-5 pe scala modificata Teacher pentru salivație)
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea.
- glaucom
- retenție urinară
- insuficiență renală severă (ReFG<30 ml/min/1,73m^2), inclusiv persoanele cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă.
- antecedente de ocluzie intestinală, colită ulcerativă, ileus paralitic, stenoză pilorică sau miastenia gravis, imunodeficiențe cronice
- utilizare concomitentă de clorură de potasiu administrată oral, sub formă farmaceutică solidă și anticolinergice, toxina botulinică injectată in glandele salivare de mai puțin de 6 luni.

III.Tratament

Fiecare ml soluție conține bromură de glicopironiu 400 micrograme, echivalent cu glicopironiu 320 micrograme.

1. Doze și mod de administrare

Glicopironium bromidum trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul copiilor și adolescenților cu tulburări neurologice.

Din cauza lipsei datelor privind siguranța pe termen lung, **Sialanar este recomandat pentru utilizare intermitentă pe termen scurt de maxim 6 luni** cu evaluarea eficacității la cel mult 3 luni de la inițiere si obligatoriu la 6 luni.

DOZE

Schema terapeutică pentru glicopironium bromidum depinde de greutatea corporală a copilului, începând cu aproximativ 12,8 micrograme/kg per doză (echivalent cu 16 micrograme/kg per doză de bromură de glicopironiu), de trei ori pe zi și crescând dozele astfel cum este indicat în tabelul 1 de mai jos, la interval de 7 zile. Titrarea dozelor trebuie continuată până când eficacitatea este satisfăcătoare cu reacții adverse minime și se ajustează în sens crescător sau descrescător, după caz, până la o doză individuală maximă de glicopironiu de 64 micrograme/kg corp sau de 6 ml (glicopironiu 1,9 mg, echivalent cu bromură de glicopironiu 2,4 mg) de trei ori pe zi, oricare dintre doze este mai mică.
Titrarea dozelor trebuie realizată după discuții cu persoana care are grijă de pacient pentru a evalua eficacitatea, precum și reacțiile adverse, până se ajunge la o doză de întreținere acceptabilă.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace necesare pentru controlul simptomelor. Este important ca persoana care are grijă de pacient să verifice volumul dozei în seringă înainte de administrare. Volumul maxim al celei mai mari doze este de 6 ml. În cazul unei reacții adverse anticolinergice cunoscute care apare la creșterea dozei, doza trebuie redusă la doza anterioară mai mică, iar evenimentul trebuie monitorizat. Dacă evenimentul nu dispare, tratamentul trebuie întrerupt. În caz de constipație, retenție urinară sau pneumonie, tratamentul trebuie oprit și trebuie contactat medicul curant.
Copiii mai mici pot fi mai predispuși la reacții adverse și trebuie avut în vedere acest lucru atunci când se realizează ajustarea dozelor.

După perioada de titrare a dozelor, sialoreea copilului trebuie monitorizată, împreună cu persoana care are grijă de pacient, la interval de cel mult 3 luni, pentru a evalua modificările de eficacitate și/sau toleranță în timp, iar doza trebuie ajustată corespunzător.

Tabelul 1 prezintă doza exprimată în ml de soluție, care trebuie administrată pentru fiecare interval de greutate corporală la fiecare majorare a dozei.

Tabel 1. Tabel cu dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu funcție renală normală.

Greutate corporală	**Doză nivel 1**	**Doză nivel 2**	**Doză nivel 3**	**Doză nivel 4**	**Doză nivel 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] se referă la µg/kg glicopironiu
** Doza individuală maximă în acest interval de greutate corporală*

2.Grupe speciale de pacienți*Insuficiența hepatică*

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică. Glicopironium bromidum este eliminat din circulația sistemică în principal prin excreție renală și nu se consideră că insuficiența hepatică are drept rezultat o creștere relevantă clinic a expunerii sistemice la Glicopironium bromidum.

Insuficiență renală

Dozele trebuie reduse cu 30% la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (ReFG < 90 - ≥30 ml/minut/1,73 m^2) (vezi tabelul 2). Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (ReFG < 30 ml/minut/1,73 m^2), incluzându-i pe cei cu boală renală în stadiu final care necesită dializă (vezi criterii de excludere).

Tabelul 2. Tabel cu dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Greutate corporală	**Doză nivel 1**	**Doză nivel 2**	**Doză nivel 3**	**Doză nivel 4**	**Doză nivel 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] se referă la µg/kg glicopironiu
** Doza individuală maximă în acest interval de greutate corporală*

3.Mod de administrare

Numai pentru administrare orală.

Administrarea concomitentă cu alimente duce la o scădere semnificativă a expunerii sistemice la medicament Medicamentul trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de sau cu cel puțin două ore după ingestia de alimente. Trebuie evitate alimentele cu conținut ridicat de grăsimi. Atunci când nevoile specifice ale copilului impun administrarea concomitentă cu alimente, administrarea medicamentului trebuie realizată în mod constat în timpul consumului de alimente.

4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

4.1 Monitorizarea efectelor anticolinergice

Efectele anticolinergice, precum retenția urinară, constipația și supraîncălzirea determinată de inhibarea transpirației pot fi dependente de doză și dificil de evaluat la un copil cu dizabilități. Este necesară monitorizarea de către medici și de către persoanele care au grijă de pacienți,

Persoana care are grijă de pacient trebuie să oprească tratamentul și să solicite sfatul medicului care a prescris tratamentul în caz de:

- constipație
- retenție urinară
- pneumonie
- reacții alergice
- febră cu valori mari
- vreme foarte caldă
- modificări ale comportamentului

După evaluarea evenimentului, medicul care a prescris tratamentul va decide dacă acesta trebuie să rămână întrerupt sau poate fi continuat la o doză mai mică.

Lipsa datelor de siguranță pe termen lung

Datele de siguranță publicate nu sunt disponibile pentru durate ale tratamentului de peste 24 de săptămâni. Din cauza datelor limitate de siguranță pe termen lung disponibile și a incertitudinii legate de potențialul risc carcinogen, **durata totală a tratamentului trebuie menținută cât de scurtă posibil.** Dacă este necesar tratamentul continuu (de exemplu într-un cadru paliativ) sau dacă se repetă tratamentul intermitent (de exemplu în cadrul non-paliativ, în care se tratează boala cronică) beneficiile și riscurile trebuie avute în vedere cu atenție, de la caz la caz, iar tratamentul trebuie monitorizat îndeaproape.

Tulburări cardiace

Glicopironium bromidum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu infarct miocardic acut, hipertensiune arterială, boală coronariană, aritmii cardiace și afecțiuni caracterizate prin tahicardie (inclusiv hipertiroidie, insuficiență cardiacă, intervenție chirurgicală cardiacă) din cauza posibilei creșteri a frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și tulburărilor de ritm cardiac produse ca urmare a administrării sale Persoana care are grijă de pacient trebuie instruită să măsoare pulsul în cazul în care copilul pare să nu se simtă bine și să raporteze ritmul cardiac foarte rapid sau foarte lent.

Tulburări gastro-intestinale

Antimuscarinicele precum Glicopironium bromidum trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu boli de reflux gastroesofagian, constipație preexistentă și diaree.

Afecțiuni stomatologice

Deoarece salivația redusă poate crește riscul afecțiunilor cavității bucale și al tulburărilor periodontice, este important ca pacienților să li se asigure o igienă dentară zilnică adecvată și consultații regulate pentru verificarea sănătății dentare.

Tulburări respiratorii

Glicopironium bromidum poate provoca creșterea vâscozității secrețiilor bronhice, ceea ce poate crește riscul de infecții respiratorii și pneumonie. Administrarea de Glicopironium bromidum trebuie întreruptă dacă este diagnosticată pneumonia.

Reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC)

În studiile clinice au fost raportate efecte crescute asupra SNC, inclusiv: iritabilitate, somnolență, neliniște, hiperactivitate, deficit de atenție, frustrare, schimbări ale dispoziției, izbucniri temperamentale sau comportament impulsiv, sensibilitate excesivă, sau tristețe, episoade frecvente de plâns și anxietate . Modificările comportamentale trebuie monitorizate.

Glicopironium bromidum are capacitate limitată de a penetra bariera hemato-encefalică, deși gradul de penetrare nu este cunoscut. Este necesară prudență la copiii şi adolescenții cu barieră hemato-encefalică compromisă, de exemplu cu șunt intraventricular, tumori cerebrale, encefalită.

4.2. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații de administrare concomitentă

Clorură de potasiu, doză administrată oral, sub formă farmaceutică solidă

Glicopironium bromidum poate potența riscul de leziuni ale tractului gastro-intestinal superior asociat cu administrarea orală de clorură de potasiu sub formă farmaceutică solidă, ca urmare a prelungirii duratei tranzitului gastro-intestinal, fapt ce determină o concentrație locală mare de ioni de potasiu. A fost observată corelația cu sângerări ale tractului gastro-intestinal superior și ulcerații ale intestinului subțire, stenoză, perforație și ocluzie intestinală.

Anticolinergice

Administrarea concomitentă de anticolinergice poate crește riscul de reacții adverse anticolinergice. Anticolinergicele pot întârzia absorbția gastro-intestinală a altor substanțe anticolinergice administrate oral și, de asemenea, cresc riscul de reacții adverse anticolinergice.

Administrarea concomitentă va fi luată în considerare cu precauție

Antispasmodice

Glicopironium bromidum poate antagoniza efectele farmacologice ale substanțelor active stimulatoare ale motilității gastrointestinale, precum domperidona și metoclopramida.

Topiramat

Glicopironium bromidum poate potența efectele de inhibare a transpirației și hipertermie asociate cu utilizarea topiramatului, în special la copii și adolescenți.

Antihistaminice sedative

Antihistaminicele sedative pot avea efecte anticolinergice aditive. Poate fi necesară reducerea dozei de anticolinergic și/sau de antihistaminic.

Neuroleptice/antipsihotice
Pot fi potențate efectele substanțelor active precum fenotiazine, clozapină și haloperidol. Poate fi necesară reducerea dozei de anticolinergic și/sau de neuroleptic/antipsihotic.

Relaxante ale musculaturii striate
Utilizarea de anticolinergice după administrarea de toxină botulinică poate potența efectele anticolinergice sistemice.

Antidepresive triciclice și IMAO
Antidepresivele triciclice și IMAO pot avea efecte anticolinergice aditive. Poate fi necesară reducerea dozei de anticolinergic și/sau de antidepresive triciclice și IMAO.

Opioide
Substanțele active precum petidina și codeina pot produce reacții adverse aditive asupra sistemului nervos central și asupra tractului gastro-intestinal și pot crește riscul de constipație severă sau de ileus paralitic și deprimare a SNC. Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, pacienții trebuie monitorizați pentru deprimarea SNC și constipație excesivă sau prelungită.

Corticosteroizi
Glaucomul indus de corticosteroizi poate apărea în cazul administrării de corticosteroizi prin utilizare topică, inhalare, administrare orală sau intravenoasă. Utilizarea concomitentă poate duce la creșterea presiunii intraoculare prin intermediul unui mecanism cu unghi deschis sau închis.

Altele
Medicamentele cu proprietăți anticolinergice (de exemplu antihistaminice, antidepresive) pot produce efecte parasimpatolitice cumulative, inclusiv xerostomie, retenție urinară, constipație și confuzie, precum și un risc crescut de sindrom anticolinergic.

4.3 Fertilitatea, sarcina și alăptarea
Adolescente aflate la vârsta fertilă
Trebuie avută în vedere contracepția eficace înainte de a trata adolescentele aflate la vârstă fertilă, dacă este cazul.

Sarcina
Nu există date privind utilizarea Sialanar la femeile gravide. Pentru Glicopironium bromidum, evaluarea criteriilor cu privire la funcția de reproducere este limitată

Alăptarea
Nu a putut fi determinată siguranța utilizării în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Sialanar asupra fertilității masculine sau feminine. Performanța de reproducere la șobolanii cărora li s-a administrat Glicopironium bromidum arată scăderea ratei de concepție și a ratei de supraviețuire după înțărcare. Nu există suficiente date publice pentru evaluarea adecvată a efectelor asupra aparatului reproductiv la adulții tineri.

4.4 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sialanar are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Efectele anticolinergice ale Glicopironium bromidum pot provoca vedere încețoșată, amețeală și alte efecte care pot afecta capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini calificate, precum condusul vehiculelor, mersul pe bicicletă sau folosirea utilajelor. Reacțiile adverse se intensifică odată cu creșterea dozelor.

4.5 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse sunt frecvente în cazul administrării Glicopironium bromidum, din cauza efectelor sale anticolinergice farmacodinamice cunoscute. Cele mai frecvente reacții adverse sunt reprezentate de xerostomie (11%), constipație (20%), diaree (18%), vărsături (18%), retenție urinară (15%), hiperemie facială (11%) și congestie nazală (11%).
Reacțiile adverse sunt mai frecvente la doze mai mari și în cazul utilizării prelungite.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Retenție urinară

Retenția urinară este o reacție adversă cunoscută asociată cu medicamentele anticolinergice (15%). Tratamentul cu Glicopironium bromidum trebuie oprit până se soluționează retenția urinară.

Pneumonie

Pneumonia este o reacție adversă cunoscută asociată cu medicamente anticolinergice (7,9%). Tratamentul cu Glicopironium bromidum trebuie oprit până se soluționează pneumonia.

Constipație

Constipația este o reacție adversă cunoscută asociată cu medicamentele anticolinergice (30%). Tratamentul cu Glicopironium bromidum trebuie oprit până se soluționează constipația.

Sistemul nervos central

Deși Glicopironium bromidum are o capacitate limitată de a traversa bariera hematoencefalică, în studiile clinice au fost raportate efecte crescute asupra sistemului nervos central (23%). Aceste efecte trebuie discutate cu persoana care are grijă de pacient la momentele de evaluare a tratamentului și trebuie avută în vedere reducerea dozei

Tulburări cardiace

Glicopironium bromidum este cunoscut ca având efecte asupra frecvenței cardiace și asupra tensiunii arteriale la dozele utilizate în timpul anesteziei, deși studiile clinice efectuate la copii

și adolescenți cu salivare excesivă cronică nu au indicat acest efect. La evaluarea tolerabilității trebuie luat în considerare un efect asupra sistemului cardiovascular

Lista completă a reacțiilor adverse poate fi consultată în RCP produs.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

4.6 Supradozaj
Simptome
Supradozajul cu Glicopironium bromidum poate duce la sindrom anticolinergic, produs de inhibarea neurotransmisiei colinergice la nivelul receptorilor muscarinici. Manifestările clinice sunt cauzate de efectele asupra SNC, asupra sistemului nervos periferic sau asupra ambelor. Manifestările comune includ hiperemia facială, uscăciunea la nivelul pielii și mucoaselor, midriaza cu pierdere a acomodării, alterarea statusului mental și febră. Manifestările suplimentare includ tahicardie sinusală, reducere a zgomotelor intestinale, ileus funcțional, retenție urinară, hipertensiune arterială, tremurat și convulsii mioclonice.

Abordare terapeutică
Pacienții care prezintă toxicitate anticolinergică trebuie transportați la cea mai apropiată unitate de primire urgențe, cu dotări de terapie intensivă avansată. Decontaminarea gastrointestinală pre-spitalizare cu cărbune activat nu este recomandată din cauza potențialului de somnolență și convulsii și a riscului rezultat de aspirație pulmonară. La spital se poate administra cărbune activat dacă pot fi protejate adecvat căile respiratorii ale pacientului. Este recomandată administrarea de salicilat de fizostigmină în caz de tahiaritmie însoțită de dezechilibru hemodinamic, convulsii refractare la tratament, agitație severă sau psihoză.

Pacienții și/sau părinții/persoanele care au grijă de pacient trebuie consiliați pentru a se asigura faptul că se administrează doza corectă de fiecare dată, pentru a evita consecințele nocive ale reacțiilor anticolinergice la Glicopironium bromidum observate în cazul erorilor de administrare a dozelor sau al supradozajului.

4.7 Evaluarea eficacității: reducerea severității sialoreei cu minim 2 puncte pe scala mTDS cu efecte secundare minime sau tolerabile este considerat un răspuns favorabil si va fi evaluat la cel puțin 1 lună de doză stabilă, si cel mult 3luni de la inițierea tratamentului precum si la si 6 luni de tratament .

In lipsa eficacității sau în cazul unor efecte secundare intolerabile tratamentul se va opri.

4.8 Durata tratamentului
Se recomandă întreruperea tratamentului după 6 luni dacă în această perioadă nu intervin reacții adverse care impun oprirea tratamentului dar poate fi reluat la nevoie, daca sunt indeplinite criteriile de includere în tratament.

IV. Medici prescriptori

Medici cu specialitatea neurologie pediatrică cu experiență in monitorizarea bolilor neurologice cronice.

Anexa 1

Scala mTDS (scala Teacher modificata pentru salivație)[Mier 2000] de severitate a salivației

1. Uscat , nu salivează excesiv
2. Ușoară, doar buzele se umezesc ocazional
3. Ușoară, doar buzele se umezesc dar frecvent
4. Moderată, se uda buzele și bărbia ocazional
5. Moderată, se uda buzele și bărbia, frecvent
6. Severă astfel încât udă hainele ocazional
7. Severă, astfel udă hainele frecvent
8. Profuză, astfel încât udă hainele, mâinile și obiectele ocazional
9. Profuză, astfel încât udă hainele, mâinile și obiectele frecvent