**ORDIN Nr. 564/499/2021 din 4 mai 2021 - Partea I**

**pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora**

*Text în vigoare începând cu data de 15 martie 2024*

*Text actualizat prin produsul informatic legislativ LEX EXPERT în baza actelor normative modificatoare, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, până la 15 martie 2024.*

***Act de bază***

**#B**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021*

***Acte modificatoare***

**#M17**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1386/292/2024*

**#M16**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 4335/1269/2023*

**#M15**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3987/1156/2023*

**#M14**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3278/804/2023*

**#M13**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3241/800/2023*

**#M12**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1837/447/2023*

**#M11**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 689/157/2023*

**#M10**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3723/1004/2022*

**#M9**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3322/909/2022*

**#M8**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 2349/517/2022*

**#M7**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1724/442/2022*

**#M6**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1462/347/2022*

**#M5**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1206/233/2022*

**#M4**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 702/133/2022*

**#M3**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 188/64/2022*

**#M2**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1667/813/2021*

**#M1**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1098/647/2021*

*Modificările şi completările efectuate prin actele normative enumerate mai sus sunt scrise cu font italic. În faţa fiecărei modificări sau completări este indicat actul normativ care a efectuat modificarea sau completarea respectivă, în forma* ***#M1****,* ***#M2*** *etc.*

**#B**

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 531 din 4.05.2021 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. DG 1.417 din 4.05.2021 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispoziţiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, şi al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii** şi **preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate** emit următorul ordin:

ART. 1

Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale, denumite în continuare DCI, şi protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecţiuni/grup de afecţiuni prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, denumite în continuare protocoale terapeutice, prevăzute în anexele nr. 1 şi 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 2

Se aprobă normele metodologice privind implementarea protocoalelor terapeutice prevăzute în anexa nr. 3, care face parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 3

Protocoalele terapeutice se elaborează şi/sau se actualizează de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, conform normelor metodologice prevăzute în anexa nr. 3, se analizează critic şi se avizează de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

ART. 4

(1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere şi monitorizare a tratamentului cu medicamentele care se acordă asiguraţilor pe bază de prescripţie medicală eliberată de medicii care sunt în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 este obligatorie pentru medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

ART. 5

(1) Iniţierea şi continuarea tratamentului specific cu medicamentele prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 de către medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

(2) Prin excepţie de la prevederile alin. (1), atât iniţierea, cât şi continuarea tratamentului cu medicamentele prevăzute în protocoalele terapeutice, incluse în sublista B din Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, acordate persoanelor care se încadrează în Programul pentru compensarea în procent de 90% a preţului de referinţă al medicamentelor, se realizează exclusiv de către medicul de familie, cu respectarea art. 4 alin. (2).

(3) Pentru iniţierea tratamentului specific unei afecţiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista preţurilor de referinţă aprobată prin ordin al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale şi a preţurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naţionale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate există atât produsul biologic de referinţă, cât şi produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă prescrierea unui produs biosimilar, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât şi al contribuţiei personale din preţul medicamentelor.

(4) Pentru continuarea tratamentului specific unei afecţiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista preţurilor de referinţă aprobată prin ordin al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale şi a preţurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naţionale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate există atât produsul original biologic de referinţă, cât şi produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă schimbarea produsului original cu un biosimilar al acestuia, la pacienţii cronici, la care tratamentul a fost iniţiat cu produsul biologic de referinţă, care au atins şi îşi menţin obiectivul terapeutic sub tratament, conform criteriilor prevăzute în protocolul terapeutic specific; medicul va prezenta pacientului cea mai bună opţiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât şi al contribuţiei personale din preţul medicamentelor şi de comun acord cu pacientul va efectua schimbarea numai după obţinerea consimţământului informat al acestuia.

(5) În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente biosimilare la pacienţii nou-diagnosticaţi, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiaşi DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific şi ale dispoziţiilor alin. (3), după caz.

(6) În cazul continuării tratamentului cu medicamente biosimilare, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiaşi DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific şi ale dispoziţiilor alin. (4), după caz.

ART. 6

Prescrierea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

a) în conformitate cu prevederile contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, şi ale normelor metodologice de aplicare a contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*)1, (\*\*)1Ω şi (\*\*)1β în sublistele A, B, C - secţiunile C1, C3 şi sublista D;

b) în conformitate cu prevederile hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naţionale de sănătate şi ale normelor tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*)1 şi (\*\*)1Ω în secţiunea C2 a sublistei C.

ART. 7

Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

ART. 8

Anexele nr. 1 - 3 fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 9

Direcţiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, autorităţile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

ART. 10

La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare.

ART. 11

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

ANEXA 1

**Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale**

**#CIN**

***NOTĂ:***

*În cadrul acestei anexe, legiuitorul nu a fost consecvent în ceea ce priveşte semnele de punctuaţie de la sfârşitul elementelor din enumerări şi de la sfârşitul explicaţiilor. În unele cazuri semnul de punctuaţie lipseşte, iar în alte cazuri semnul de punctuaţie este punct şi virgulă (;) sau punct (.).*

*Menţionăm că toate semnele de punctuaţie au fost păstrate exact în forma în care au fost publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021 (în care a fost publicat actul de bază) şi în Monitoarele Oficiale în care au fost publicate actele modificatoare.*

**#B**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|NR. | Cod | DENUMIRE |

| | Protocol | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 | A001E | ORLISTATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2 | A002C | PALONOSETRONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 | A004C | ONDASETRONUM, GRANISETRONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4 | A005E | PARICALCITOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 | A006E | CALCITRIOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6 | A008E | IMIGLUCERASUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 7 | A010N | COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 8 | A014E | AGALSIDASUM BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 9 | A015E | INSULINUM LISPRO |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 10 | A016E | INSULINUM ASPART |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 11 | A017E | INSULINUM LISPRO |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 12 | A018E | INSULINUM ASPART |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 13 | A019E | INSULINUM GLULIZINA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 14 | A020E | PIOGLITAZONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 15 | A021E | ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 16 | A022E | SITAGLIPTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 17 | A023E | INSULINUM DETEMIR |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 18 | A024E | INSULINUM GLARGINE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 19 | A025E | COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 20 | A029E | INSULINUM LISPRO |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 21 | A030Q | AGLUCOSIDASUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 22 | A04AA55 | COMBINAŢII (NETUPITANTUM + |

| | | PALONOSETRONUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 23 | A10AE06 | INSULINUM DEGLUDEC |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 24 | A10AE54 | COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + |

| | | LIXISENATIDUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 25 | A10BD07 | COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)|

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 26 | A10BD08 | COMBINAŢII (VILDAGLIPTINUM + |

| | | METFORMINUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 27 | A10BD10 | COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + |

| | | METFORMINUM) - concentraţia |

| | | 2,5 mg/1000 mg |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 28 | A10BD15 | COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + |

| | | METFORMINUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 29 | A10BD21 | COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + |

| | | DAPAGLIFLOZINUM) - concentraţia |

| | | 5 mg/10 mg |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 30 | A10BH02 | VILDAGLIPTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 31 | A10BH03 | SAXAGLIPTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 32 | A10BJ01 | EXENATIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 33 | A10BJ02 | LIRAGLUTIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 34 | A10BJ05 | DULAGLUTIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 35 | A10BJ06 | SEMAGLUTIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 36 | A10BK03 | EMPAGLIFLOZINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 37 | A10BX09 | DAPAGLIFLOZINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 38 | A10BX10 | LIXISENATIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 39 | A16AB03 | AGALSIDASUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 40 | A16AB09 | IDURSULFASUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 41 | A16AB10 | VELAGLUCERASE ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 42 | A16AB12 | ELOSULFASE ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 43 | A16AB15 | VELMANAZA ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 44 | A16AB17 | CERLIPONASUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 45 | A16AX03 | NATRII PHENYLBUTYRATE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 46 | A16AX06 | MIGLUSTATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 47 | A16AX07 | PLERIXAFOR |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 48 | A16AX07S | SAPROPTERINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 49 | A16AX10 | ELIGLUSTAT |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 50 | A16AX14 | MIGALASTATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 51 | B009I | CLOPIDOGRELUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 52 | B009N | EPOETINUM BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 53 | B010N | EPOETINUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 54 | B011N | DARBEPOETINUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 55 | B014I | SULODEXIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 56 | B015D | EPTACOG ALFA ACTIVATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 57 | B016I | DIOSMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 58 | B01AC24 | TICAGRELOR |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M13**

*| 59 | B01AE07 | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 | B01AF01 | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 61 | B01AF02 | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 62 | B01AX07 | CAPLACIZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 63 | B02BX04 | ROMIPLOSTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 64 | B02BX05 | ELTROMBOPAG |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 65 | B03XA03 | EPOETINUM ZETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 66 | B03XA03M | METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 67 | B06AC01 | INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 68 | B06AC02 | ICATIBANTUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 69 | C002I | ALPROSTADILUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 70 | C003I | IVABRADINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 71 | C004I | ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 72 | C008N | IRBESARTANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 73 | C02KX02 | TAFAMIDIS |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 74 | C07FX05 | COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 75 | C09DX04 | SACUBITRILUM/VALSARTANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 76 | C10AX14 | ALIROCUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 77 | C10BA05 | COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)|

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 78 | C10BA06 | COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)|

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 79 | C10BX13 | COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + |

| | | PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 80 | CI01I | BOSENTANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 81 | D002L | ACITRETINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M12**

*| 82 | D11AH05 | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 83 | G001C | CABERGOLINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 84 | G002N | ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 85 | G003N | FOLLITROPINUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 86 | G004N | GANIRELIXUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 87 | G005N | LEVONORGESTRELUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 88 | G006N | LUTROPINA ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 89 | G007N | TIBOLONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 90 | G008N | FOLLITROPINUM BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 91 | G009N | SOLIFENACINUM SUCCINAT |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 92 | G010N | TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 93 | H003N | CINACALCET HIDROCLORID |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 94 | H004E | CETRORELIXUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M4**

*| 95 | H006E | SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE |*

*| | | TRANZIŢIE ŞI LA ADULŢI CU DEFICIT AL |*

*| | | HORMONULUI DE CREŞTERE |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 96 | H011Q | SOMATROPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 97 | H01AC03 | MECASERMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 98 | H01CB05 | PASIREOTIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 99 | H05AA02 | TERIPARATIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|100 | J001G | IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU |

| | | ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|101 | J002N | RIBAVIRINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|102 | J003N | PEGINTERFERONUM ALFA 2B |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|103 | J004N | PEGINTERFERONUM ALFA 2A |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|104 | J005N | LAMIVUDINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|105 | J006N | INTERFERONUM ALFA 2B |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|106 | J007N | INTERFERONUM ALFA 2A |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|107 | J008N | ENTECAVIRUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|108 | J009N | ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|109 | J010D | CASPOFUNGINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|110 | J012B | VORICONAZOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|111 | J01XB01 | COLISTIMETAT DE SODIU |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|112 | J02AC05 | ISAVUCONAZOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|113 | J05AP56 | SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + |

| | | VOXILAPREVIRUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|114 | J05AX12 | DOLUTEGRAVIRUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|115 | J05AX18 | LETERMOVIRUM (forma orală) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|116 | J06BA01 | IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|117 | L001C | ACIDUM CLODRONICUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|118 | L001G | MITOXANTRONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M12**

*|119 | L002C | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|120 | L003C | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

|121 | L004C | BEVACIZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M12**

*|122 | L005C | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|123 | L006C | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

|124 | L008C | IMATINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|125 | L012C | BORTEZOMIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|126 | L014C | RITUXIMABUM (original şi biosimilar) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|127 | L015D | ANAGRELIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|128 | L016C | INTERFERON ALFA 2B |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|129 | L01AA09 | BENDAMUSTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|130 | L01BB06 | CLOFARABINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|131 | L01BB07 | NELARABINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|132 | L01BC07 | AZACITIDINUMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|133 | L01BC08 | DECITABINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|134 | L01BC59 | COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)|

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|135 | L01CD04 | CABAZITAXELUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|136 | L01CX01 | TRABECTEDINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M1**

*|137 | L01XC02 | RITUXIMABUM (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

|138 | L01XC08 | PANITUMUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|139 | L01XC10 | OFATUMUMAB |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|140 | L01XC11 | IPILIMUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|141 | L01XC11-17| DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|142 | L01XC12 | BRENTUXIMAB VEDOTIN |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|143 | L01XC13 | PERTUZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|144 | L01XC14 | TRASTUZUMABUM EMTANSINE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|145 | L01XC15 | OBINUTUZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|146 | L01XC16 | DINUTUXIMABUM BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|147 | L01XC17 | NIVOLUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|148 | L01XC18 | PEMBROLIZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|149 | L01XC19 | BLINATUMOMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|150 | L01XC21 | RAMUCIRUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|151 | L01XC24 | DARATUMUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|152 | L01XC26 | INOTUZUMAB OZOGAMICIN |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|153 | L01XC28 | DURVALUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|154 | L01XC31 | AVELUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|155 | L01XC32 | ATEZOLIZUMAB |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|156 | L01XE02 | GEFITINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|157 | L01XE06 | DASATINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|158 | L01XE07 | LAPATINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|159 | L01XE08 | NILOTINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|160 | L01XE10 | EVEROLIMUS (VOTUBIA) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M7**

*|161 | L01XE10A | EVEROLIMUS |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

|162 | L01XE11 | PAZOPANIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|163 | L01XE12 | VANDETANIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|164 | L01XE13 | AFATINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|165 | L01XE14 | BOSUTINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|166 | L01XE15 | VEMURAFENIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|167 | L01XE16 | CRIZOTINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|168 | L01XE17 | AXITINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|169 | L01XE18 | RUXOLITINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|170 | L01XE21 | REGORAFENIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|171 | L01XE23 | DABRAFENIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|172 | L01XE23-25| DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|173 | L01XE24 | PONATINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|174 | L01XE26 | CABOZANTINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|175 | L01XE27 | IBRUTINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|176 | L01XE28 | CERITINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|177 | L01XE33 | PALBOCICLIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|178 | L01XE35 | OSIMERTINIB |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|179 | L01XE36 | ALECTINIB |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|180 | L01XE39 | MIDOSTAURINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|181 | L01XE42 | RIBOCICLIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|182 | L01XE50 | ABEMACICLIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|183 | L01XX19 | IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED |

| | | LIPOSOMAL) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|184 | L01XX24 | PEGASPARGASUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|185 | L01XX27 | ARSENICUM TRIOXIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|186 | L01XX42 | PANOBINOSTATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|187 | L01XX44 | AFLIBERCEPTUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|188 | L01XX45 | CARFILZOMIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|189 | L01XX46 | OLAPARIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|190 | L01XX50 | IXAZOMIB |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|191 | L01XX52 | VENETOCLAX |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M1**

*|192 | L01XX71 | TISAGENLECLEUCEL |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

|193 | L020F | BUPROPIONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|194 | L025C | CYPROTERONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|195 | L026C | TRASTUZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|196 | L02BB04 | ENZALUTAMIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|197 | L02BX03 | ABIRATERONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|198 | L031C | ERLOTINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M12**

*|199 | L032C | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

|200 | L033C | TRASTUZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|201 | L037C | CETUXIMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|202 | L038C | SORAFENIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|203 | L039C | LEUPRORELINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|204 | L040C | GOSERELINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|205 | L042C | SUNITINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M12**

*|206 | L047C | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

|207 | L047E | TRIPTORELINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|208 | L048C | FLUDARABINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|209 | L04AA10 | SIROLIMUS |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|210 | L04AC11 | SILTUXIMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|211 | L04AX02 | TALIDOMIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|212 | L04AX04 | LENALIDOMIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|213 | L04AX06 | POMALIDOMIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|214 | L04AX08 | DARVADSTROCEL |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|215 | L050C | INTERFERONUM ALFA 2A |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|216 | M01AE52 | COMBINAŢII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|217 | M05BX04 | DENOSUMAB (PROLIA) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|218 | M05BX05 | BUROSUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|219 | M09AX03 | ATALUREN |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|220 | M09AX07 | NUSINERSENUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|221 | N001F | MEMANTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|222 | N0020F | ATOMOXETINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|223 | N0021F | METHYLFENIDATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|224 | N0026G | ROTIGOTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|225 | N002F | MILNACIPRANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|226 | N003F | OLANZAPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|227 | N004F | RISPERIDONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|228 | N005F | QUETIAPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|229 | N006F | AMISULPRIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|230 | N007F | ARIPIPRAZOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|231 | N008F | CITALOPRAMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|232 | N009F | ESCITALOPRAMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|233 | N010F | TRAZODONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|234 | N011F | TIANEPTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|235 | N012F | LAMOTRIGINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|236 | N013F | VENLAFAXINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|237 | N014F | DULOXETINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|238 | N015F | FLUPENTIXOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|239 | N016F | CLOZAPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|240 | N017F | SERTINDOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|241 | N018F | ZIPRASIDONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|242 | N019F | ZUCLOPENTHIXOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|243 | N020G | DONEPEZILUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|244 | N021G | RIVASTIGMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|245 | N022G | GALANTAMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|246 | N024G | RILUZOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|247 | N026F | HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|248 | N028F | PALIPERIDONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|249 | N032G | PREGABALINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|250 | N03AX17 | STIRIPENTOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|251 | N03AX23 | BRIVARACETAMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|252 | N06BX13 | IDEBENONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|253 | N07XX12 | PATISIRANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|254 | R001E | ERDOSTEINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|255 | R03AC13 | FORMOTEROLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|256 | R03AC18 | INDACATEROLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|257 | R03AL04 | COMBINAŢII (INDACATEROLUM + |

| | | GLICOPIRONIUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|258 | R03AL05 | COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + |

| | | FORMOTEROLUM FUMARAT) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|259 | R03AL06 | COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|260 | R03BB06 | GLICOPIRONIUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|261 | R03DX05 | OMALIZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|262 | R03DX10 | BENRALIZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|263 | R07AX02 | IVACAFTORUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|264 | S01EE05 | TAFLUPROSTUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|265 | S01LA05 | AFLIBERCEPTUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|266 | V001D | DEFEROXAMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|267 | V002D | DEFERASIROXUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|268 | V003D | SEVELAMER |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|269 | V004N | AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU |

| | | POLIPEPTIDE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M1**

*|270 | A09AA02 | PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|271 | B02BX06 | EMICIZUMAB |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|272 | A16AA04 | MERCAPTAMINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M2**

*|273 | N07XX07 | FAMPRIDINE |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M13**

*|274 | B01AF03 | Protocol terapeutic \*\*\* Abrogat |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M2**

*|275 | C10AX13 | EVOLOCUMAB |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|276 | L02BB05 | APALUTAMIDUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M3**

*|277 | A11DA03 | BENFOTIAMINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|278 | A11DBN1 | COMBINAŢII |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|279 | B02BD02 | RURIOCTOCOG ALFA PEGOL |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|280 | C09BB02 | COMBINAŢII (ENALAPRILUM + |*

*| | | LERCANIDIPINUM) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|281 | C09DB05 | COMBINAŢII (IRBESARTANUM + AMLODIPINUM) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|282 | D11AH05-A | DUPILUMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|283 | H05AA03 | PARATHYROID HORMONE |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|284 | J06BB16 | PALIVIZUMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|285 | L01XC33 | CEMIPLIMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|286 | M09AX01 | ACIDUM HIALURONICUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M4**

*|287 | A16AX08 | TEDUGLUTIDUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|288 | B02AB02 | INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANA |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|289 | L01EK03 | TIVOZANIBUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|290 | L01XC37 | POLATUZUMAB VEDOTIN |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|291 | L01XE31 | NINTEDANIBUM (OFEV) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|292 | L01XE54 | GILTERITINIB |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|293 | L04AA25- | ECULIZUMABUM |*

*| | SHUa | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|294 | L04AA25- | ECULIZUMABUM |*

*| | HPN | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|295 | M03BX04 | TOLPERISONUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|296 | N04BC07 | APOMORFINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|297 | N07XX06 | TETRABENAZINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|298 | R07AX30 | LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M5**

*|299 | A05AA04 | ACID OBETICHOLICUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|300 | A10AE56 | COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + |*

*| | | LIRAGLUTIDUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|301 | A10AD06 | COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + |*

*| | | INSULINUM ASPART |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|302 | A10BD20 | COMBINAŢII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM|*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|303 | A10BD24 | COMBINAŢII ERTUGLIFLOZINUM + |*

*| | | SITAGLIPTINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|304 | A16AX09 | GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|305 | A16AX16 | GIVOSIRAN |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|306 | B02BX05- | ELTROMBOPAG |*

*| | AAS | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|307 | B03XA06 | LUSPATERCEPT |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|308 | B03XA06- | LUSPATERCEPT |*

*| | SMD | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|309 | L01XE44 | LORLATINIBUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|310 | L01XX63 | GLASDEGIB |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|311 | L01XY02 | COMBINAŢII (PERTUZUMABUM + |*

*| | | TRASTUZUMABUM) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|312 | L03AB15 | ROPEGINTERFERON ALFA-2B |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|313 | M05BX04 | DENOSUMAB (XGEVA) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|314 | N07XX11 | PITOLISANTUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|315 | R07AX32 | IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + |*

*| | | ELEXACAFTORUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|316 | S01LA06 | BROLUCIZUMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M6**

*|317 | B01AC27 | SELEXIPAGUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|318 | B06AC05 | LANADELUMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|319 | C03XA01 | TOLVAPTAN |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|320 | J02AB02 | KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|321 | M09AX10 | RISDIPLAMUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|322 | R03AL09 | BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + |*

*| | | GLICOPIRONIU BROMIDUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|323 | R03AL11 | FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIUM + |*

*| | | BUDESONIDUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M9**

*|324 | B02BD14 | SUSOCTOCOG ALFA |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M10**

*|325 | A16AX18 | LUMASIRANUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|326 | B01AC21- | TREPROSTINILUM |*

*| | HTAPCT | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|327 | B01AC21- | TREPROSTINILUM |*

*| | HTAP | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|328 | B06AC04 | CONESTAT ALFA |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|329 | C07AA05 | PROPRANOLOLUM (soluţie orală) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|330 | L01ED04 | BRIGATINIBUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|331 | L01EJ02 | FEDRATINIBUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|332 | L01EL02 | ACALABRUTINIBUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|333 | L01FX02 | GEMTUZUMAB OZOGAMICIN |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|334 | L01FX09 | MOGAMULIZUMAB |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|335 | N02CD02 | GALCANEZUMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M11**

*|336 | L01CD01 | PACLITAXELUM (concentraţia 5 mg/ml) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|337 | L03AX03 | VACCIN BCG |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|338 | L04AC07 | TOCILIZUMABUM (concentraţia 162 mg) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|339 | L04AC08 | CANAKINUMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|340 | M09AX09 | ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|341 | L01EE04 | SELUMETINIB |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M12**

*|342 | B02BD02 | TUROCTOCOG ALFA PEGOL |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|343 | L01FD04 | TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|344 | L01XX41 | ERIBULINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|345 | N05AX15 | CARIPRAZINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|346 | N06AX26 | VORTIOXETINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|347 | N06AX27 | ESKETAMINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M14**

*|348 | J07BB02-03| VACCIN GRIPAL |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M15**

*|349 | J07AL02 | VACCIN PMNEUMOCOCIC POLIZAHARIDIC |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|350 | J07AH08-09| VACCIN MENINGOCOCIC |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|351 | J07BK01 | VACCIN VARICELIC VIU ATENUAT |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|352 | J07AJ52 | VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS |*

*| | | ACELULAR |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|353 | J07BD52 | VACCIN RUJEOLIC, RUBEOLIC, URLIAN (ROR) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|354 | J07BC01 | VACCIN HEPATITIC B |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|355 | J07BM03 | VACCIN PAPILOMAVIRUS |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1, cod (A001E): DCI ORLISTATUM**

**Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacienţii cu obezitate**

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul 3 printre ţările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalenţa sa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socio-economice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie ale organismului.

În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creşterea activităţii fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acţionează prin inhibarea specifică şi de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbţia lipidelor cu cca 30%.

Datorită mecanismului de acţiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, ameţeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) şi nici asupra sistemului cardiovascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT**

**1. Categorii de pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

Pacienţii cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 30 Kg/mp cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicaţia se va administra acestor pacienţi doar dacă nu au contraindicaţii de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC >/= 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% şi/sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

D. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

E. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):**

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

c. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală, circumferinţa şoldului şi raportul talie/şold

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor şi ritmului de creştere în greutate;

- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă);

- antecedentelor fiziologice şi patologice;

- apariţiei şi evoluţiei comorbidităţilor asociate.

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:**

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau hemoglobină glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;

- EKG, consult cardiologic;

- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliţii lor la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic şi prolactină la bărbaţi;

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENŢILOR OBEZI**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteoarticulare) documentate:

1. IMC >/= 30 Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;

2. IMC >/= 35 Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;

3. IMC >/= 40 Kg/mp cu sau fără comorbidităţi asociate;

4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardiovasculare;

5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT**

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul I.1 de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog sau diabetolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

**1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferinţă talie, circumferinţă şolduri, raport talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobină glicozilată la pacienţii diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologic. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

• Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

• Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie

• Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)**

• Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

• Evoluţia complicaţiilor

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR CU OBEZITATE**

1. Pacienţii care au contraindicaţie la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;

- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);

- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie);

- afectare pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariţia sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

**Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacienţii cu obezitate trataţi cu orlistatum, cu vârsta cuprinsă între 12 şi 18 ani**

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient şi sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT**

**1. Categorii de pacienţi - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

Copiii cu vârste **mai mari de 12 ani** vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 5 unităţi peste percentila 95 sau un IMC >/= 3 unităţi peste percentila 95 dar cu comorbidităţi semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă şi activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranţă la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicaţii ortopedice.

B. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicaţie utilizată pentru controlul obezităţii.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):**

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) şi înscrierea acestuia pe nomogramele de creştere

d. Măsurarea tensiunii arteriale şi compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:**

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau insulinemie a-jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Explorarea unei eventuale disfuncţii endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezenţa comorbidităţilor sau a complicaţiilor:

1. diabet zaharat sau toleranţă inadecvată la glucoză sau rezistenţă la insulină (apreciate prin glicemia a-jeun, testul de toleranţă la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a-jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistenţa dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);

3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecţioasă negativi);

4. prezenţa hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);

5. existenţa apneei de somn;

6. probleme ortopedice;

7. probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială.

C. Dorinţa pacienţilor de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuşi şi de aparţinători),

D. Eşecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică (punctul II.1.B).

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT**

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriţionişti, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă şi activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriţionist sau pediatru**, numiţi mai jos **medic evaluator**.

**1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

• Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

• Revenirea la normal a parametrilor metabolici

• Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)**

• Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

• Evoluţia complicaţiilor

**4. Procedura de avizare a terapiei:**

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR - COPII CU OBEZITATE**

- Pacienţi care nu întrunesc niciunul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate

- Apariţia sarcinii la adolescente

- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare

- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2, cod (A002C): DCI PALONOSETRONUM**

**I. Definiţia afecţiunii:** EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greaţă şi vărsătură asociate chimioterapiei înalt şi moderat emetogene

**II. Stadializarea afecţiunii:** EMESIS-UL

• Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)

• Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)

• Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie)

**III. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- vârsta: peste 18 ani

- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt şi moderat emetogene

**IV. Tratament** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei sau

- Se administrează oral 500 micrograme de palonosetron cu aproximativ o oră înainte de începerea chimioterapiei.

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor

- studiile clinice au demonstrat siguranţa utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

**V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- parametrii clinici:

• răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)

• control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)

• fără greaţă (conform Scala Likert)

- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG.

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Reacţii adverse severe

- Comorbidităţi - nu este cazul

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeza refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă

- Non-compliant - nu se aplică

**VII. Reluare tratament** (condiţii) - NA

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 3, cod (A004C): DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM**

**GREAŢA**

**Definiţie: senzaţia neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoţită de simptome autonome, ex: paloare, transpiraţie rece, salivaţie, tahicardie, diaree.**

**VOMA**

**Definiţie: expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură.**

1. Evaluaţi greaţa/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?

2. Trataţi potenţialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greaţa ex. constipaţie severă, durere severă, infecţie, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina), etc.

3. Prescrieţi cel mai potrivit antiemetic - de primă linie pentru fiecare situaţie în parte.

4. Prescrieţi medicaţie regulat şi "la nevoie".

5. Dacă greaţa persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieţi SC (pe fluturaş/seringă automată) sau PR.

6. Nu schimbaţi calea de administrare până când greaţa nu dispare.

7. Evaluaţi regulat răspunsul la antiemetic.

8. Optimizaţi doza de antiemetic. Dacă aveţi un beneficiu mic/nu aveţi beneficiu după 24 - 48 h, reevaluaţi posibilele cauze ale senzaţiei de greaţă.

Aţi găsit cauza reală?

↓

Dacă NU - schimbaţi pe un antiemetic alternativ.

↓

Dacă DA - schimbaţi pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ: 1/3 dintre pacienţi au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **CAUZA** | **Medicament I alegere** |**Medicament a II-a alegere**|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Medicamentos | Haloperidol 1,5 mg - 3 | Levomepromazina 6,25 - |

| indusă (opioide,| mg seara/bd. sau 2,5 - 5| 25 mg.po/sc seara |

| antibiotice, | mg/24 h SA | |

| anti- | Metoclopramid 10 - 20 mg| |

| convulsivante, | tds.po/sc | |

| digitalice, | | |

| teofiline, | | |

| estrogeni etc.) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Chimioterapie | Ondasetron 8 mg bd/tds./| Metoclopramid |

| | po | 10 - 20 mg.tds.po/sc sau|

| | Granisetron 1 - 2 | 30 - 60 mg/24 h SA. |

| | mg.po.sc/zi | |

| | Haloperidol 1,5 - 3 | |

| | mg.bd. | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Radioterapie | Ondasetron 8 mg.bd/tds./| Haloperidol 1,5 - 3 |

| | po sau | mg.bd. |

| | Dexametazona 16 mg/zi | |

| | po/sc.od/bd | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hipertensiune | Dexametazona 16 mg/zi | Levomepromazina 6,25 - |

| intracraniană | po/sc.od/bd | 25 mg.po/sc seara |

| | Ciclizina 50 mg.tds.sc | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Dereglări | Haloperidol 1,5 mg - 3 | Levomepromazina 6,25 - |

| metabolice | mg seara/bd. sau 2,5 - 5| 25 mg po/sc seara |

| (hipercalcemie, | mg/24 h SA | |

| uremie) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Staza gastrică | Metoclopramid | Domperidone 10 - 20 mg |

| Ileus dinamic | 10 - 20 mg.tds.po/sc | qds po/sl (Motilium - tb|

| (ocluzie | | 10 mg) |

| funcţională) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ocluzie gastro- | Ciclizina 100 - 150 mg./| Levomepromazin 6,25 - 25|

| intestinală | zi sc. - utilă în | mg/24 h SA |

| | ocluzii înalte | +/- Dexametazona 8 mg./ |

| | SAU | zi sc |

| | Haloperidol 3 - 5 mg./zi| |

| | sc. - util în ocluzii | |

| | joase; | |

| | +/- Dexametazona 8 mg./ | |

| | zi sc. | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Frică/Anxietate | Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/| Haloperidol 1,5 mg - 3 |

| (Greaţă | tds po/sl | mg seara/bd |

| anticipatorie) | | Levomepromazina 6,25 - |

| | | 25 mg.po/sc seara |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Greaţă la | Ciclizina 100 - 150 mg./| Emetostop = Meclozinum |

| mişcare | zi sc, po | tb 30 mg - 1 tb înainte |

| | | cu 1 h la nevoie se |

| | | repetă după 24 h |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (A005E): DCI PARICALCITOLUM**

**1. Indicaţii**

Paricalcitolum este recomandat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de două ori faţă de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei şi/sau a carenţei/deficienţei de vitamină D [25(OH)D serică > 30 ng/mL, în cazul în care determinarea vitaminei D se poate realiza].

2. BCR stadiul 5 tratat prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500 pg/mL (peste 7 x limita superioară a valorii normale a laboratorului)\*) care persistă sub tratament cu derivaţi activi neselectivi ai vitaminei D şi optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

------------

\*) Acest criteriu nu se aplică bolnavilor ajunşi în stadiul 5, care erau deja trataţi cu paricalcitolum din stadiile anterioare.

3. Alegerea medicamentului pentru iniţierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influenţată de calcemie, fosfatemie şi alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral şi osos:

- la majoritatea pacienţilor care au indicaţie de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivaţii neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opţiune, din cauza costului mai redus;

- tratamentul poate fi iniţiat cu derivaţi selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendinţă la hipercalcemie şi hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

**2. Tratament**

**Obiectivul tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus), calcemiei şi fosfatemiei (vezi mai sus).

**Doze**

**Doza de iniţiere:**

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:

a. iPTH > 500 pg/mL: 2 µg/zi sau 4 µg x 3/săptămână;

b. iPTH </= 500 pg/mL: 1 µg/zi sau 2 µg x 3/săptămână.

2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la şedinţa de hemodializă):

a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână,

sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în µg) x 3 pe săptămână.

Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariţiei hipercalcemiei şi hiperfosfatemiei;

3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:

a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână,

sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în µg) x 3/săptămână.

**Ajustarea dozei:**

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, la 2 - 4 săptămâni interval în faza de iniţiere a terapiei şi, apoi, trimestrial în funcţie de iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână;

c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;

d. dacă scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum şi se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH creşte din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval).

2. BCR stadiul 5 dializă, în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare până se obţine reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 µg x 3/săptămână;

c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare;

d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:

a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele de referinţă normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);

d. apar dovezi de boală osoasă adinamică sau intoxicaţie cu aluminiu;

e. absenţa răspunsului terapeutic definită prin:

- persistenţa iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitolum şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

- apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariţiei hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează şi iPTH creşte din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Monitorizare**

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

d. aluminemie - în cazul apariţiei semnelor de boală osoasă adinamică şi la pacienţii trataţi prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfaţi semestrial.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 5, cod (A006E): DCI CALCITRIOLUM**

**Indicaţii**

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 pg/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (</= 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

**Doze**

Doza de iniţiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 µg/zi pe cale orală;

2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la şedinţele de hemodializă, în funcţie de nivelul iPTH:

a. 1,5 - 4,5 µg/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;

b. 3 - 12 µg/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;

c. 9 - 21 µg/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcţie de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;

d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă, fără a depăşi doza de 4 µg la o administrare;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia creşte este peste 60 µg/L;

e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

**Monitorizare**

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

**Prescriptori**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM**

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;

2. tip 2 (formă acută neuronopată);

3. tip 3 (formă cronică neuronopată).

Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică cu debut la sugar şi evoluţie infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

Tratamentul specific bolii Gaucher este tratamentul de substituţie enzimatică (TSE) şi cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituţie enzimatică.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituţie enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienţii cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

**I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Retard de creştere

2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic

3. Citopenie severă:

a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)

b. Trombocite < 60.000/mmc sau

c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroză avasculară; c) scăderea densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză

5. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)

6. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

**II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:

a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b. Trombocite < 60.000/mmc sau

c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

3. Boală osoasă activă definită prin: a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculară; c) scăderea densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză

4. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)

**III. Pacienţii cu boala Gaucher tip 1 care au urmat anterior tratament cu Velaglucerase Alfa, la care nu s-a înregistrat un răspuns adecvat după 6 luni de tratament cu doza de 60 UI/kilocorp la fiecare 2 săptămâni, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.**

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul cu Imiglucerasum se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30 - 60 U/kgcorp, în funcţie de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 60 - 80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituţie enzimatică este necesar toată viaţa.

C. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective\*):

1. Anemia\*):

- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:

• 11 g/dl (la femei şi copii);

• >/= 12 g/dl (la bărbaţi)

2. Trombocitopenia\*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;

- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:

• de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);

• la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)

3. Hepatomegalia\*)

- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N\*1)

- reducerea volumului hepatic cu:

• 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)

• 30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)

4. Splenomegalia\*)

- obţinerea unui volum splenic </= 2 - 8 x N\*2)

- reducerea volumului splenic cu:

• 30 - 50% (după primul an de TSE)

• 50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)

5. Dureri osoase\*)

- absente după 1 - 2 ani de tratament

6. Crize osoase\*)

- absente

7. Ameliorare netă a calităţii vieţii

8. La copil/adolescent:

- normalizarea ritmului de creştere

- pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului ....................... tabel I

- în cursul monitorizării ............................. tabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 3

tabel III

------------

\*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

\*1) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 2,5] / 100

\*2) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2] / 100

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

**1.** Lipsă de complianţă la tratament;

**2.** Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/excepţionale): prurit şi/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienţi), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional); în acest caz, se indică evaluarea pacientului în vederea trecerii la terapia specifică de reducere a substratului (TRS).

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I

Evaluare la stabilirea diagnosticului

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Ex. Bioumorale |Evaluarea | Evaluarea | Ex. | Calitatea |

| |organomegaliei| bolii | Cardio-Pulmonare | Vieţii |

| |\*\*) | osoase | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|- Hemoleucograma: |1. Volumul |1. IRM\*\*\*) |1. ECG |SF-36 |

|Hemoglobina |splinei (IRM/ |(secţiuni |2. Rgr. toracic |Health |

|Nr. Trombocite |CT volumetric)|coronale; |3. Ecocardiografie|Survey |

|Leucocite |2. Volumul |T1 şi T2) a|(Gradientul la |(Raportarea|

|- Markeri |hepatic (IRM/ |întregului |nivel de |pacientului|

|Biochimici\*) |CT volumetric)|femur |tricuspida-PSDV-) |- nivel de |

|Chitotriozidaza | |(bilateral)|pentru pacienţi cu|sănătate la|

|(sau: lyso GL-1; | |2. Rgr. |vârsta mai mare de|nivel |

|CCL18; etc.\*1)) | |- femur |18 ani. |funcţional |

|ACE | |(AP- | |şi stare de|

|Fosfataza acidă | |bilateral) | |bine) |

|tartrat rezistentă| |- coloana | |Somato- |

|- Analiza | |vertebrală | |metrie |

|mutaţiilor | |(LL) | |- talia |

|- Teste hepatice | |- pumn şi | |(cm)/STS |

|AST/ALT | |mână pentru| |- greutatea|

|bilirubina | |vârsta | |(kg)/IMC |

|(directă şi | |osoasă | | |

|indirectă) | |(pentru | | |

|gamma GT | |pacienţi cu| | |

|colinesteraza | |vârsta de | | |

|timp de | |sau sub 14 | | |

|protrombină | |ani) | | |

|proteine totale | |3. DEXA (de| | |

|albumina | |coloana | | |

|- Evaluări | |lombară şi | | |

|metabolice: | |de col | | |

|Colesterol (T, | |femural | | |

|HDL, LDL) | |bilateral) | | |

|Glicemie; HbA1C | | | | |

|Calciu; Fosfor; | | | | |

|Fosfataza | | | | |

|alcalină; | | | | |

|Sideremia; | | | | |

|feritina | | | | |

|- Evaluări | | | | |

|imunologice: | | | | |

|Imunoglobuline | | | | |

|cantitativ | | | | |

|- Teste opţionale:| | | | |

|capacitate totală | | | | |

|de legare a Fe | | | | |

|Vit B12 | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*1) markeri sensibili ai activităţii bolii

\*) unul dintre cele trei teste

\*\*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5] / 100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2] / 100

\*\*\*) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| |Pacienţi fără terapie|Pacienţi cu terapie |

| |de substituţie |de substituţie |

| |enzimatică |enzimatică |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |La fiecare|La fiecare|La fiecare|La fiecare|

| |12 luni |12 - 24 |6 luni |12 - 24 |

| | |luni | |luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemoleucograma | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hb | X | | X | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nr. trombocite | X | | X | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Markeri biochimici | X | | | X |

| Chitotriozidaza (sau: | | | | (oricare |

| lyso GL-1; CCL18; | | | | din |

| etc.\*1) | | | | teste) |

| ACE | | | | |

| Fosfataza acidă tartrat | | | | |

| rezistentă | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Evaluarea organomegaliei| | | | |

| \*) | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Volumul Splenic (IRM/CT | | X | | X |

| volumetric) | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Volumul Hepatic (IRM/CT | | X | | X |

| volumetric) | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Evaluarea bolii osoase | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. IRM\*\*) (secţiuni | | X | | X |

| coronale; T1 şi T2) a | | | | |

| întregului femur | | | | |

| (bilateral) | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2. Rgr.: - femur (AP- | | X | | X |

| bilateral) | | | | |

| - coloana vertebrală | | X | | X |

| (LL) | | | | |

| - pumn şi mână (pentru | X | | | X |

| pacienţi cu vârsta egală| | | | |

| sau sub 18 ani) | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3. DEXA (de coloană | | X | | X |

| lombară şi de col | | | | |

| femural) | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5. Ecocardiografie | | | | X |

| inclusiv măsurarea PSDV | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Teste bio-umorale\*\*\*) | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Calitatea vieţii | X | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| SF-36 Health Survey | X | | | X |

| (sănătate la nivel | | | | |

| funcţional şi stare de | | | | |

| bine) | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Somatometrie | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*1 markeri sensibili ai activităţii bolii

\*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului:

pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5] / 100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2] / 100

\*\*) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

\*\*\*) A se vedea în tabelul I

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| |Toţi |Pacienţi FĂRĂ | Pacienţi CU |

| |pacienţii|terapie | terapie |

| | |enzimatică | enzimatică |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |La debut |La |La |La |La |

| | |fiecare|fiecare|fiecare|fiecare|

| | |6 luni |12 luni|6 luni |12 luni|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Antecedente personale| |

| neurologice | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Semne şi simptome | | | | | |

| neurologice: | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Examenul Nervilor | |

| Cranieni | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Mişcări oculare | |

| rapide (sacade | |

| orizontale) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nistagmus | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Strabism convergent | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Urmărirea lentă a | X | X | | X | |

| unui obiect | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Vorbirea | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Disartrie | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Alimentaţie | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulb. de masticaţie | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulb. de deglutiţie | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Stridor | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Postura capului | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Retroflexie | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Evaluare motorie | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Mioclonii | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| motricitate fină | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Prehensiune Index- | X | X | | X | |

| Mediu (vârsta sub | | | | | |

| 2 ani) | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Atingeri rapide fine | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Motricitate | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Slăbiciune musculară | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Spasticitate | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Tremor în repaos şi | X | X | | X | |

| la întindere | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Manif. | X | X | | X | |

| extrapiramidale | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Ataxie | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Reflexe | X | X | | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Convulsii | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tip, Frecvenţă, | X | X | | X | |

| Medicaţie | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Teste Neurologice | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| EEG | X | | X | | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Audiogramă | X | | X | | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

| Potenţiale auditive | X | | X | | X |

| evocate | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|

**Prescriptori:** iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică şi pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7, cod (A010N): DCI COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ**

**Indicaţii**

Tratamentul deficitului absolut (feritină serică < 100 ng/mL) sau funcţional de fier (feritină serică > 100 ng/mL şi saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienţi cu boală cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), trataţi sau nu cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 şi 5 nedializaţi, dializaţi peritoneal sau transplantaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcţional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200 ng/mL), se iniţiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza iniţială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale şedinţei HD.

b. Doza de întreţinere este în funcţie de valorile hemoglobinei şi ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

- Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

- Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

- Dacă hemoglobina se menţine sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni şi se începe administrarea de agenţi stimulatori ai eritropoiezei.

- Dacă feritina serică creşte peste 500 micrograme/L şi indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcţional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%).

La sfârşitul acestui interval, trebuie reevaluaţi parametrii metabolismului fierului.

- Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L şi indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza iniţială.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreţinere şi apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA**

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică**

**1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

- **Renale:** proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);

- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;

- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;

- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;

- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij

- **Pulmonare:** tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;

- **Cutanate:** angiokeratoame;

- **Oculare:** opacităţi corneene (cornea verticillata), cristalininene, modificări vasculare retininene;

- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

**2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**

- **subiecţi de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.

- **subiecţi de sex feminin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry.**

**3. Indicaţiile terapiei de substituţie enzimatică în boala Fabry (anexa 1):**

- **bărbaţi (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;

- **băieţi:** în prezenţa de manifestări semnificative\*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;

- **subiecţi de sex feminin (toate vârstele): monitorizare**; se instituie terapia în prezenţa de manifestări semnificative\*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

------------

\*) **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convenţional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

**4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică: ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry (anexa 1, anexa 2).**

**II. Stabilirea schemei de tratament prin substituţie enzimatică la pacienţii cu BOALĂ FABRY**

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituţie enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutaţi pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinţa medicului sau pacientului pentru terapie orală.

**III. Criterii de excludere din tratamentul de substituţie enzimatică (anexa 1, anexa 2)**

1. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică

2. Reacţii adverse severe la medicament

**IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Evaluare** | **Obiective, criterii** | **Periodicitatea** |

| | **şi mijloace** | **evaluării,** |

| | | **Recomandări** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Generală | Date demografice | iniţial |

| | Activitatea | iniţial |

| | enzimatică | |

| | Genotip | iniţial |

| | Anamneza şi ex. | iniţial, la fiecare |

| | clinic obiectiv | 6 luni\*) |

| | (greutate, înălţime)| |

| | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat |

| | | la fiecare 6 luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Renală | Creatinină, uree | Iniţial, la fiecare |

| | serică | 6 luni\*) |

| | Proteinurie/24 ore | Iniţial, la fiecare |

| | sau raport | 6 luni\*) |

| | proteinurie/ | |

| | creatininurie din | |

| | probă random | |

| | Rata filtrării | Iniţial, la fiecare |

| | glomerulare | 6 luni\*) |

| | (cl. creatininic) | |

| | Dializă, transplant | Iniţial, la fiecare |

| | (da/nu) | 6 luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare |

| | | 6 luni\*) |

| | ECG, | Iniţial, la fiecare |

| | echocardiografie | 24 luni la pacienţi |

| | | </= 35 ani, la |

| | | fiecare 12 luni la |

| | | pacienţi > 35 ani\*) |

| | Monitorizare Holter,| Suspiciune aritmii, |

| | coronarografie | respectiv, angor |

| | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare |

| | | 6 luni\*) |

| | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare |

| | | 6 luni\*) |

| | Infarct miocardic | Iniţial, la fiecare |

| | (da/nu) | 6 luni\*) |

| | Insuficienţă | Iniţial, la fiecare |

| | cardiacă congestivă | 6 luni\*) |

| | (da/nu) | |

| | Investigaţii/ | Iniţial, la fiecare |

| | intervenţii cardiace| 6 luni\*) |

| | semnificative (da/ | |

| | nu) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neurologică | Respiraţie (normală,| Iniţial, la fiecare |

| | hipohidroză, | 6 luni |

| | anhidroză) | |

| | Toleranţa la | Iniţial, la fiecare |

| | căldură/frig | 6 luni |

| | Durere cronică/acută| Iniţial, la fiecare |

| | (da/nu), tratament | 6 luni |

| | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare |

| | | 6 luni |

| | Accident vascular | Iniţial, la fiecare |

| | cerebral ischemic | 6 luni\*) |

| | (da/nu) | |

| | Atac ischemic | Iniţial, la fiecare |

| | cerebral tranzitor | 6 luni\*) |

| | (da/nu) | |

| | Examinare imagistică| Iniţial, la fiecare |

| | cerebrală RMN (da/ | 24 - 36 luni\*) |

| | nu) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| ORL | Hipoacuzie, acufene,| Iniţial, la fiecare |

| | vertij (da/nu) | 6 luni |

| | Audiograma | Iniţial, la fiecare |

| | | 24 - 36 luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Gastroenterologică| Dureri abdominale, | Iniţial, la fiecare |

| | diaree (da/nu) | 6 luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Dermatologică | Angiokeratoame | Iniţial, la fiecare |

| | (prezenţă, evoluţie)| 6 luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Respiratorie | Tuse, sindrom de | Iniţial, la fiecare |

| | obstrucţie bronşică | 6 luni |

| | (da/nu) | |

| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare |

| | | 6 luni |

| | Spirometrie | iniţial, anual dacă |

| | | este anormală, dacă |

| | | este normală la |

| | | fiecare 24 - 36 luni|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Oftalmologică | Acuitate vizuală, | iniţial, anual dacă |

| | oftalmoscopie, ex. | există tortuozităţi |

| | biomicroscopic | ale vaselor |

| | | retiniene |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte teste de | Profil lipidic | iniţial, anual |

| laborator | | |

| | Profil trombofilie | iniţial, dacă este |

| | (proteină C, | accesibil |

| | proteina S, | |

| | antitrombina III, | |

| | etc.) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Teste de laborator| GL-3 plasmatică, | Iniţial pentru GL-3 |

| specializate | anticorpi IgG serici| plasmatic, la 6 luni|

| | anti-agalsidasum | de la iniţierea |

| | beta | tratamentului pentru|

| | | ambele, dacă sunt |

| | | accesibile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Durere/calitatea | Chestionar "Inventar| Iniţial, la fiecare |

| vieţii | sumar al durerii" | 6 luni\*) |

| | Chestionar de | Iniţial, la fiecare |

| | sănătate mos-36 | 6 luni\*) |

| | (SF-36) | |

| | Chestionar PedsQL | Iniţial, la fiecare |

| | (copii) | 6 luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Efecte adverse ale| | Monitorizare |

| terapiei | | continuă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Notă**

\*) Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.

**V. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu BOALĂ FABRY ce nu beneficiază de tratament de substituţie enzimatică se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.**

**VI. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Domeniu de** | **Manifestări** | **Tratament adjuvant şi** |

| **patologie** | | **profilactic** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Renală | Proteinurie | Inhibitori ai ECA sau blocanţi |

| | | ai receptorilor de |

| | | angiotensină; |

| | Uremie | Dializă sau transplant renal |

| | | (donator cu boală Fabry |

| | | exclus); |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Cardiovasculară | Hipertensiune | Inhibitori ai ECA, blocanţi ai |

| | arterială | canalelor de calciu pentru |

| | | combaterea disfuncţiei |

| | | endoteliale şi a vasospasmului;|

| | | Statine; |

| | Hiperlipidemie | Cardiostimulare permanentă; |

| | Bloc A-V de grad| PTCA sau by-pass |

| | înalt, | aortocoronarian; |

| | bradicardie sau | |

| | tahiaritmii | |

| | severe | |

| | Stenoze | Transplant cardiac; |

| | coronariene | |

| | semnificative | |

| | Insuficienţă | |

| | cardiacă severă | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neurologică | Crize dureroase | Evitarea efortului fizic, a |

| | şi | circumstanţelor care provoacă |

| | acroparestezii | crizele; fenitoin, |

| | | carbamazepin, gabapentin; |

| | Profilaxia | Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi > |

| | accidentelor | 30 ani şi femei > 35 ani; |

| | vasculocerebrale| Clopidogrel dacă aspirina nu |

| | | este tolerată; ambele după |

| | | accident vasculocerebral |

| | | ischemic sau atac ischemic |

| | | tranzitor. Aport adecvat de |

| | | vit. B12, 6, C, folat. |

| | Depresie, | Ex. psihiatric, inhibitori ai |

| | anxietate, abuz | recaptării serotoninei; |

| | de medicamente | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| ORL | Vertij | Trimetobenzamidă, |

| | | proclorperazină; |

| | Hipoacuzie | Protezare auditivă; |

| | Surditate | Implant cohlear; |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Dermatologică | Angiokeratoame | Terapie cu laser; |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Respiratorie | | Abandonarea fumatului, |

| | | bronhodilatatoare; |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Gastrointestinală| Stază gastrică | Mese mici, fracţionate; |

| | | metoclopramid |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**VII. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.

ANEXA 1

**REFERAT DE JUSTIFICARE**

**În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry**

**- BOALA FABRY -**

FO nr. Aflat în evidenţă din .....

Număr dosar/

**Pacient**

Nume .................... Prenume ......................

Data naşterii ................. CNP ....................

Adresa ........................

Telefon .......................

Casa de Asigurări de Sănătate ..........................

**Medic curant**

Nume .................... Prenume ...................... CNP ..............

Parafa şi semnătura ...................

Specialitatea .........................

Unitatea sanitară .....................

**1. Solicitare:**

Iniţială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază beta recomandată .............................

**2. Date clinice**

Talia ................. (cm)

Greutatea ............. (Kg)

Data debutului clinic .................

Data confirmării diagnosticului .......

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ............./(valori de referinţă ale laboratorului ...........)

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutaţia identificată ..............

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

**3. Evaluarea renală**

Data .......................

Creatinina serică ..........

Uree serică ................

Proteinurie ................

Creatininurie ..............

Clearance creatininic ......

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

**4. Evaluarea cardiovasculară**

Data .......................

Tensiunea arterială ........

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu

**5. Evaluarea neurologică**

Data .......................

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) ..........

Toleranţa la căldură/frig .............

Durere cronică/acută ..................

Tratament antialgic ...................

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

**6. Evaluare ORL**

Data .......................

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiograma Da Nu

**7. Evaluare gastroenterologică**

Data .......................

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

**8. Evaluare dermatologică**

Data .......................

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

**9. Evaluare respiratorie**

Data .......................

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucţie bronşică Da Nu

Spirometrie Da Nu

**10. Evaluare oftalmologică**

Data .......................

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic Da Nu

**11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)**

**Data completării** ..................

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

**12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază beta (până la data actualei evaluări) ...............**

**13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .............**

...................................................................

**14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv**

...................................................................

...................................................................

...................................................................

**15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Agalzidază beta**

**Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni**

**Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni**

**Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg ............... pentru perioada recomandată.**

**16. Alte observaţii referitoare la tratament**

...................................................................

...................................................................

...................................................................

**Semnătura şi parafa medicului curant**

ANEXA 2

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul ................................................, CNP ................................, domiciliat în ...................................., telefon ............................. suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ......................., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data ....................

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9, cod (A015E): DCI INSULINUM LISPRO**

**I. Definiţie** Insulina lispro este un analog de insulină cu durată scurtă de acţiune. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli) sau 200 unităţi insulină lispro (echivalent) la 6,9 mg).

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină lispro

Adulţi, copii cu vârstă peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**III. Doze şi mod de administrare:**

1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de insulină lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata de acţiune a Insulinei lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

3. Insulina lispro poate să fie administrată şi intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Hipoglicemia.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

**VII. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10, cod (A016E): DCI INSULINUM ASPART**

**I. Definiţie**

Insulina aspart este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră. Se prezintă sub două variante, insulina aspart şi insulina aspart cu acţiune rapidă-insulină aspart cu adăugarea de nicotinamidă (vitamina B3).

**II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart**

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an şi peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. Insulina aspart poate fi utilizată şi în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu insulina aspart. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

**III. Doze şi mod de administrare:**

Doza de insulina aspart este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod obişnuit, necesarul individual de insulină pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de insulina aspart, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită. Insulina aspart are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulina aspart trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulina aspart poate fi administrat imediat după masă.

Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare.

Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Insulina aspart cu acţiune rapidă are un debut al acţiunii cu 5 minute mai devreme şi durata până la rata maximă de perfuzie a glucozei cu 11 minute mai scurt în comparaţie cu insulina aspart.

Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, insulina aspart poate fi administrată intravenos de către personal medical de specialitate.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează insulina aspart poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Insulina aspart şi aspart cu acţiune rapidă poate fi utilizată la adolescenţi şi copii de la vârsta de 1 an. Nu există experienţă clinică privind utilizarea insulinei aspart cu acţiune rapidă la copii cu vârsta sub 2 ani.

**VII. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează insulina aspart sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11, cod (A017E): DCI INSULINUM LISPRO**

**I. Definiţie**

Insulina lispro este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Insulina lispro este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulina lispro

Insulina lispro este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

**III. Doze şi mod de administrare:**

1. Doza de Insulina lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro se poate administra în asociere cu insulina lispro cu durată scurtă de acţiune. Insulina lispro trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Insulina lispro are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulina lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

**VII. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12, cod (A018E): DCI INSULINUM ASPART**

**I. Definiţie**

Insulina aspart forma premixată 30 este un analog premixat de insulină ce conţine insulină aspart solubilă şi protamină, insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conţine insulină aspart solubilă/insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unităţi. Insulina aspart este produsă în Saccharomyces cerevisiae, prin tehnologie ADN recombinat

**II. Criterii de includere**

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**III. Doze şi mod de administrare:**

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixată 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

2. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.

4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.

5. Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

6. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi utilizată la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulină aspart formă premixată 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, Insulina aspart forma premixată 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare.

În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de Insulină aspart forma premixată 30.

Asocierea Insulină aspart forma premixată 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome de insuficienţă cardiacă, surplus ponderal şi edeme.

**VII. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina aspart forma premixată 30 sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 13, cod (A019E): DCI INSULINUM GLULIZINA**

Insulina glulizina este un analog de insulină umană cu acţiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conţine insulină glulizină 100 Unităţi (echivalent cu 3,49 mg)

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina** Adulţii şi copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**II. Doze şi mod de administrare**

1. Regimul de doze de Insulină glulizin trebuie ajustat individual.

2. Insulina glulizin trebuie utilizată în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acţiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală şi poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puţin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.

4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau muşchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau muşchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

Insulina glulizin poate fi administrată intravenos. Administrarea pe această cale trebuie efectuată de către personalul medical

**III. Monitorizarea tratamentului**

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât şi hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar şi consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizin.

**IV. Contraindicaţii**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Hipoglicemie

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

• Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

• Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

• Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

**VI. Reacţii adverse**

• Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina glulizin sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

• Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet sau medici desemnaţi.

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*1. În monoterapie:*

*- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni. Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:*

*• indice de masă corporală, în continuare IMC >/= 30 kg/mp*

*• circumferinţa abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei*

*• alte elemente ale sindromului metabolic.*

*2. În terapie orală dublă, în asociere cu:*

*- metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c >/= 7%)*

*- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).*

*3. În terapie orală triplă*

*- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c >/= 7%.*

*4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulină, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.*

***II. Doze***

*Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.*

*În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după iniţierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienţii raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.*

***III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:*

*a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

*4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.*

***IV. Contraindicaţii***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- insuficienţă cardiacă sau istoric de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)*

*- insuficienţă hepatică*

*- cetoacidoză diabetică*

*- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară*

*- hematurie macroscopică neinvestigată*

*- boala cardiacă ischemică.*

***V. Precauţii***

*- Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă.*

*- Monitorizarea funcţiei hepatice.*

*- Tulburări oculare.*

*- Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.*

*- Anemia.*

*- Hipoglicemia.*

*- Tulburări osoase.*

*- Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienţii dializaţi.*

*- Comprimatele de pioglitazonă conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.*

***VI. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15 cod (A021E): DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)***

***I. Indicaţie***

*Tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Pacienţi adulţi cu diabet zaharat cu tulburări senzitive din polineuropatia diabetică.*

***III. Doze şi mod de administrare***

*La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.*

*Modul şi durata de administrare*

*Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid. (Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).*

*Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.*

***IV. Contraindicaţii***

*Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale***

*La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.*

*Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni*

*Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic.*

*În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.*

*În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.*

***VI. Reacţii adverse***

*Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate.*

*Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.*

***VII. Prescriptori***

*Medici din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice, medici cu competenţă/atestat în diabet, medici din specialitatea neurologie, cardiologie, medicină internă, medicină de familie.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific tratamentul diabetului zaharat de tip 2:***

*- sub formă de monoterapie la pacienţi controlaţi inadecvat doar prin dietă şi exerciţiu fizic şi pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;*

*- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;*

*- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;*

*- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;*

*- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARγ când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARγ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;*

*- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta şi exerciţiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPARy, iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.*

***III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei*** *se realizează după cum urmează:*

*a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.*

*3. Pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptină la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată ([ClCr] > 30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă ([ClCr] < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptină este de 25 mg/zi, tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.*

*4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

*5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuiesc informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susţinere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul şi alte medicamente potenţial suspecte, trebuiesc întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.*

*6. Copii şi adolescenţi: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandaţi la copii şi adolescenţii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.*

*7. Sarcina şi alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP-4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.*

***VI. Efecte adverse:***

*- cefalee;*

*- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.*

***VII. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17, cod (A023E): DCI INSULINUM DETEMIR**

**I. Definiţie**

Insulina detemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluţie conţine insulină detemir 100 unităţi (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe Saccharomyces cerevisiae prin tehnologie ADN recombinant.

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină detemir

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**III. Doze şi mod de administrare:**

1. Insulina detemir poate fi utilizată în monoterapie ca insulină bazală sau în combinaţie cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale şi/sau agonişti de receptor GLP-1. În situaţiile în care insulina detemir este administrată în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agonişti de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braţ, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acţiune variază în funcţie de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură şi nivelul activităţii fizice

4. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

5. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).

6. Insulina detemir poate fi administrată la pacienţii vârstnici, cu vârsta >/= 65 de ani.

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

1. Insulina detemir nu trebuie administrată intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă insulina detemir este amestecată cu alte preparate insulinice, profilul de acţiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acţiune cu un efect maxim mai scăzut şi mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acţiune rapidă şi a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina şi alăptarea. Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potenţial beneficiu comparativ cu posibilitatea creşterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranţă colectate după punerea pe piaţă a produsului nu au arătat reacţii adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii şi nici malformaţii sau toxicitate fetală/neonatală.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă insulina detemir se excretă în laptele uman. Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuţi/copii alăptaţi deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul gastrointestinal uman. Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină şi a dietei.

**VII. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulină detemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Insulină detemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18, cod (A024E): DCI INSULINUM GLARGINE**

**I. Definiţie**

Insulina glargin este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli.

Insulina glargin se poate prezenta sub forma insulina glargin 100 unităţi/ml (echivalent cu 3,64 mg) inovativ sau biosimilar şi insulina glargin 300 unităţi/ml (echivalent cu 10,91 mg).

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin 100 unităţi/ml este indicată pentru adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Insulina glargin 300 unităţi/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 6 ani.

**III. Doze şi mod de administrare**

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi. Dozele şi momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată şi în asociere cu antidiabetice orale.

2. Stabilirea dozei de insulină şi a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.

3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.

4. Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acţiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

La pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa în cursul sarcinii şi alăptării.

Utilizarea insulinei glargin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

**VII. Reacţii adverse**

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic.

Reacţii la locul injectării. Aceste reacţii includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamaţie. Cele mai multe reacţii minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19 cod (A025E): DCI COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)***

*Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.*

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Combinaţia este indicată pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*1. Doza obişnuită de Combinaţie este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obţine cu un comprimat de Combinaţie 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinaţia trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combinaţie.*

*2. Administrarea de Combinaţie în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.*

***III. Contraindicaţii***

*Combinaţia este contraindicată la pacienţii cu:*

*- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi*

*- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)*

*- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc*

*- Insuficienţă hepatică*

*- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism*

*- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică*

*- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)*

*- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:*

*- Deshidratare*

*- Infecţie severă*

*- Şoc*

*- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod*

*- Alăptare*

***IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:*

*a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*1. Acidoza lactică*

*2. Funcţia renală*

*3. Intervenţia chirurgicală*

*4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod*

*5. Retenţia de lichide şi insuficienţă cardiacă*

*6. Monitorizarea funcţiei hepatice*

*7. Creşterea în greutate*

*8. Hipoglicemia*

*9. Tulburările oculare*

*10. Ovarele polichistice*

*11. Altele*

*12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.*

*13. Combinaţia nu trebuie utilizată în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinaţia nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.*

***VI. Reacţii adverse***

*Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinaţia comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalenţa Combinaţiei, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletale şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie)*

***VII. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20, cod (A029E): DCI INSULINUM LISPRO**

**I. Definiţie**

Insulina lispro forma premixată 25 este un analog premixat de insulină constituit din soluţie de insulină lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Insulina lispro forma premixată 50 este un analog premixat de insulină constituit din soluţie de insulină lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină lispro formele premixate

Insulina lispro formele premixate 25 şi 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

**III. Doze şi mod de administrare**

1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro forma premixată 25 şi forma premixată 50 trebuie administrate numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Insulina lispro forma premixată 25 şi forma premixată 50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulinei lispro formă premixată 25 sau 50, este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro forma premixată 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro formă premixată.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro mixată (25/50) la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

**VII. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină. Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA**

**I. Definiţie**

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, α-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate ţesuturile indivizilor afectaţi. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvenţa este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

**II. Forme clinice**

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe şi severitatea evoluţiei.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluţie infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficienţă cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta şi după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescenţă (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a şasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esenţial, musculatura scheletică, de obicei fără suferinţă cardiacă. Evoluţia este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârstă mai mică), conducând la invaliditate şi - prin afectare musculară proximală - la insuficienţă respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice şi în ficat în forma generalizată şi este mai redusă şi limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice şi specifice.

• **Criteriile nespecifice:**

- clinic:

- pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% şi respectiv 62% dintre pacienţi), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

- pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% şi respectiv 8% dintre pacienţi, cu debut între 1 - 15 ani;

- pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia şi macroglosia (raportate la: 100%; 4% şi respectiv 4% dintre pacienţi), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);

- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibil);

- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;

- biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen.

• **Criterii specifice**

- enzimatic: dozarea α-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaşti, ţesut muscular). Valoarea acesteia la pacienţii cu formă infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutaţiilor la nivelul genei α-glucozidazei (localizată pe 17 q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

**III. Tratamentul specific** al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituţie enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

**IV. Criteriul de includere în tratament:**

- pacienţi simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în ţara noastră, se stabileşte prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

**V. Monitorizarea tratamentului**

- examen fizic;

- enzime musculare;

- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;

- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);

- chestionare de autoevaluare a calităţii vieţii (la vârsta la care este posibil sau prin informaţii furnizate de părinţi).

**VI. Criterii de excludere din tratament**

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepţional semnalat);

- lipsa de complianţă la tratament.

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă, Neurologie.

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22 cod (A04AA55): DCI COMBINAŢII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)***

***I. Indicaţie terapeutică:***

*- prevenirea senzaţiei de greaţă şi a vărsăturilor acute şi tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conţine cisplatină*

***II. Stadializarea afecţiunii: EMESIS-UL***

*- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)*

*- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)*

*- Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie*

***III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)***

*- vârsta: peste 18 ani*

*- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt emetogene*

***IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

*Doza: Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg/0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie.*

*Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*- parametrii clinici:*

*• răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)*

*• control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)*

*• fără greaţă (conform Scala Likert)*

*- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron/netupitant nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG*

*- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite*

***VI. Criterii de excludere din tratament:***

*- Reacţii adverse severe - nu este cazul*

*- Comorbidităţi - nu este cazul*

*- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeză refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă*

***VII. Reluare tratament (condiţii)*** *- NA*

***VIII. Prescriptori:*** *Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC***

***I. Indicaţii***

*Tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii de la vârsta de 1 an.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Pacienţi, cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină.*

***III. Doze şi mod de administrare***

***Doze:*** *Degludec este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferinţă în acelaşi moment al zilei. Potenţa analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unităţi (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internaţională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.*

*La pacienţii cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agonişti de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.*

*La pacienţii cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienţilor. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiţii de repaus alimentar.*

*Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienţii depun efort fizic crescut, îşi schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.*

*• Pentru Degludec 100 unităţi/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 şi 80 unităţi per injecţie, în trepte de 1 unitate.*

***Flexibilitatea*** *în alegerea momentului de administrare a dozei.*

*Pentru situaţiile în care administrarea în acelaşi moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecţii. Pacienţii care omit o doză sunt sfătuiţi să şi-o administreze atunci când constată acest lucru şi apoi să revină la orarul obişnuit al dozei zilnice.*

***Iniţierea tratamentului.***

*• La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru iniţierea tratamentului este de 10 unităţi urmată de ajustări individuale ale dozei.*

*• La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială şi necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.*

*• Conversia de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii şi în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acţiune rapidă sau cu durată scurtă de acţiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.*

***a. Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2.*** *Pentru pacienţii cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Degludec se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.*

*Se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări individuale de doză la:*

*- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba*

*- schimbarea insulinei glargin (300 unităţi/ml) cu Tresiba*

***b. Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.***

*Pentru pacienţii cu diabet tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcţie de răspunsul glicemic.*

***Combinaţii terapeutice***

***Utilizarea Degludec în asociere cu agonişti de receptor GLP-1 la pacienţi cu diabet zaharat tip 2.***

*În cazul asocierii agoniştilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micşora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.*

***Grupuri speciale de pacienţi***

***Pacienţi vârstnici*** *(cu vârsta >/= 65 ani) Degludec poate fi utilizat la pacienţii vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale.*

***Insuficienţă renală şi hepatică*** *Degludec poate fi utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale.*

***Mod de administrare***

*Degludec se administrează subcutanat, prin injecţie în coapsă, braţ sau perete abdominal. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unităţi/ml eliberează 1 - 80 unităţi în trepte de câte o unitate.*

*• Degludec* ***nu trebuie administrat intravenos****, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.*

*• Degludec* ***nu trebuie administrat intramuscular****, deoarece se poate modifica absorbţia.*

*• Degludec* ***nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei.***

***V. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Glicerol, metacrezol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile).*

***VI. Precauţii, atenţionări***

***Precauţii speciale pentru utilizare.***

***a. Hipoglicemie.*** *Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie. Hipoglicemia poată să apară dacă doza de insulină este prea mare faţă de necesarul de insulină. Pacienţii la care controlul glicemiei este net îmbunătăţit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obişnuite de avertizare ale hipoglicemiei şi trebuie sfătuiţi cu privire la acest lucru. La pacienţii cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obişnuite de avertizare pot să dispară.*

***b. Creşterea/Scăderea necesarului de insulină.***

*Afecţiunile concomitente, în special infecţiile şi afecţiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.*

*Afecţiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.*

***c. Hiperglicemie.*** *În situaţii de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acţiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienţii care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie şi, potenţial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecţiunile concomitente, în special infecţiile, pot cauza hiperglicemie şi, prin urmare, la un necesar crescut de insulină. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greaţă, vărsături, somnolenţă, tegumente uscate şi eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului şi respiraţie cu miros de acetonă. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potenţial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală şi poate duce la necesitatea schimbării dozei.*

***d. Asocierea dintre pioglitazonă şi medicamente pe bază de insulină.*** *Au fost raportate cazuri de insuficienţă cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienţi cu factori de risc pentru insuficienţa cardiacă. Acest fapt trebuie reţinut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de insuficienţă cardiacă, surplus ponderal şi edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficienţă cardiacă.*

***e. Tulburări oculare.*** *Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătăţirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătăţirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.*

***f. Evitarea erorilor de medicaţie.*** *Pacienţii trebuie să verifice vizual numărul de unităţi selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienţilor de a citi contorul stiloului injector este o condiţie pentru ca pacienţii să îşi poată autoadministra insulina. Pacienţii nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educaţi să ceară întotdeauna ajutor sau asistenţă de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.*

***g. Anticorpi anti-insulină.*** *Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezenţa acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendinţa la hiperglicemie sau hipoglicemie.*

***Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune.***

*Este cunoscut faptul că unele medicamente interacţionează cu metabolismul glucozei.*

*Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:*

*- Medicamente antidiabetice orale, agoniştii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilaţi, steroizi anabolizanţi şi sulfonamide.*

*Următoarele medicamente pot creşte necesarul de insulină:*

*- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creştere şi danazol.*

*Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei. Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină. Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.*

***Fertilitatea, sarcina şi alăptarea.***

***a. Sarcina.*** *Utilizarea Tresiba la gravide cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu. O cantitate moderată de date din studii clinice şi de după punerea pe piaţă a medicamentului cu privire la femeile gravide (mai mult de 400 de sarcini finalizate), nu indică nicio toxicitate malformativă sau feto/neonatală. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferenţe între insulina degludec şi insulina umană în ceea ce priveşte efectul embriotoxic şi teratogen. Tratamentul cu Tresiba poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, doar dacă este necesar din punct de vedere clinic. În general, controlul intensificat al glicemiei şi monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii şi în perioada de concepţie. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină şi creşte în trimestrele al doilea şi al treilea. După naştere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemiei şi ajustarea dozei de insulină în funcţie de persoană.*

***b. Alăptarea.*** *Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaşte dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariţia de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.*

***c. Fertilitatea.*** *Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcţiei de reproducere la animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra fertilităţii.*

***Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***

*Acest medicament nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de concentrare şi capacitatea de reacţie a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situaţiile în care aceste capacităţi sunt de importanţă deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Pacienţii trebuie sfătuiţi să ia măsuri de precauţie pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanţe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.*

***Reacţii adverse***

***Hipoglicemia*** *este reacţia adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1). Reacţiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (>/= 1/10); frecvente (>/= 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (>/= 1/1000 şi < 1/100); rare (>/= 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).*

*Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare faţă de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conştienţei şi/sau convulsii şi poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcţiei cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpiraţii reci, tegumente palide şi reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzaţie de oboseală sau slăbiciune neobişnuită, confuzie, dificultăţi de concentrare, somnolenţă, senzaţie exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greaţă şi palpitaţii.*

*Tabel 1 - Reacţii adverse la utilizarea insulinei Degludec*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Clasificarea pe aparate,| Tip | Frecvenţă |*

*| sisteme şi organe | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tulburări ale sistemului| Hipersensibilitate,| Rare |*

*| imunitar | Urticarie | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tulburări metabolice şi | Hipoglicemie | Foarte |*

*| de nutriţie | | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni cutanate şi | Lipodistrofie | Mai puţin |*

*| ale ţesutului subcutanat| | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tulburări generale şi la| Reacţii la nivelul | Frecvente |*

*| nivelul locului de | locului de | |*

*| administrare | administrare | |*

*| | Edem periferic | Mai puţin |*

*| | | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tulburări ale sistemului imunitar.*** *La preparatele de insulină pot să apară reacţii alergice. Reacţiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienţi pot pune viaţa în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii şi a buzelor, diaree, greaţă, fatigabilitate şi prurit) şi urticarie.*

***Lipodistrofie.*** *Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injecţiei. Schimbarea continuă prin rotaţie a locurilor de injectare în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacţii.*

***Reacţii la nivelul locului de administrare.*** *La pacienţii trataţi cu Degludec au apărut reacţii la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală şi tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacţii sunt uşoare şi tranzitorii şi dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.*

*Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.*

***Supradozaj***

*Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuşi, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primeşte o doză mai mare de insulină decât cea necesară:*

*• Episoadele hipoglicemice uşoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conţin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienţii cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conţin glucoză.*

*• Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conştienţei, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidraţi.*

***VII. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:*** *medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet sau medici desemnaţi.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24 cod (A10AE54): DCI COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)***

***I. Indicaţie:***

*COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, ca adjuvant dietei şi exerciţiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2).*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

***Doze şi mod de administrare***

*• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opţiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul)*

*• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM (30 - 60). Diferenţierea între concentraţiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului)*

*• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 şi 40 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 5 - 20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)*

*• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 şi 60 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 10 - 20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).*

*Pentru a evita erorile de medicaţie, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menţionate în prescripţie concentraţia corectă şi numărul corect de trepte de dozare.*

*Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin şi depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.*

***Doza iniţială***

*Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina şi inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).*

*Doza iniţială de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi, recomandarea de a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Tratament anterior*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Tratament*** *|****Insulină*** *|****Insulină*** *|*

*|****antidiabetic****|****glargin*** *|****glargin*** *|*

*|****oral*** *|****(100*** *|****(100*** *|*

*|****(pacienţi*** *|****unităţi/*** *|****unităţi/*** *|*

*|****netrataţi cu****|****ml)\*\*)*** *|****ml)\*\*)*** *|*

*|****insulină)*** *|****>/= 20 şi****|****>/= 30 şi****|*

*|****sau cu un*** *|****</= 30*** *|****</= 60*** *|*

*|****agonist al*** *|****unităţi*** *|****unităţi*** *|*

*|****receptorului****| | |*

*|****GLP-1)*** *| | |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Doza*** *|****Stiloul*** *|10 trepte de|20 trepte| |*

*|****iniţială****|****injector*** *|dozare |de dozare| |*

*|****şi*** *|****(pen-ul)*** *|(10 unităţi/|(20 | |*

*|****stiloul*** *|****Suliqua*** *|5 µg)\*) |unităţi/ | |*

*|****injector****|****(10 - 40)****| |10 µg)\*) | |*

*|****(pen-ul)****|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |****Stiloul*** *| | |30 |*

*| |****injector*** *| | |trepte de|*

*| |****(pen-ul)*** *| | |dozare |*

*| |****Suliqua*** *| | |(30 |*

*| |****(30 - 60)****| | |unităţi/ |*

*| | | | |10 µg)\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) unităţi insulină glargin (100 unităţi/ml)/µg lixisenatidă*

*\*\*) Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:*

*• Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unităţi/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza iniţială de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).*

*• Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeaşi regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unităţi/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unităţi de insulină glargin şi 20 µg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dinaintea unei mese. Este preferabil ca injecţia să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeaşi masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.*

***Ajustarea dozei***

*Doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabileşte în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiţii de repaus.*

*Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei şi în săptămânile ulterioare. Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).*

*• Pentru doze > 40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).*

*• Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).*

*• Pentru doze totale zilnice > 60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).*

*Ajustarea dozei şi a orei de administrare a COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienţi numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.*

***Atenţionări speciale:***

*1. Vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani)*

*COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienţii cu vârsta >/= 75 ani este limitată.*

*2. Insuficienţă renală*

*COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu afecţiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată, care utilizează COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.*

*3. Insuficienţă hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacităţii diminuate de gluconeogeneză şi scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).*

*4. Copii şi adolescenţi COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi.*

***III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte,* ***clinic:*** *toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;* ***paraclinic*** *prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***V. Precauţii***

*COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

***1. Hipoglicemie***

*Hipoglicemia a fost reacţia adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).*

*Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătăţire a sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida şi/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creşterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.*

***2. Pancreatită acută***

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.*

***3. Afecţiuni gastro-intestinale severe***

*Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienţi.*

***4. Insuficienţă renală severă***

*La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experienţă terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal*

***5. Medicamente administrate concomitent***

*Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)*

***6. Deshidratare:***

*Pacienţii trataţi cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.*

***7. Formare de anticorpi***

*Administrarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin şi/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezenţa unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendinţa la hiperglicemie sau hipoglicemie.*

***Evitarea erorilor de medicaţie***

*Pacienţii trebuie instruiţi să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecţie, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentraţii de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă şi înlocuirea din greşeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare şi un potenţial supradozaj, nici pacienţii şi nici profesioniştii din domeniul sănătăţii nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartuşul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.*

***Grupe de pacienţi neinvestigate***

*COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide şi pioglitazonă.*

***Reacţii adverse***

*a. Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia şi reacţiile adverse gastro-intestinale.*

*Reacţiile adverse gastro-intestinale (greaţă, vărsături şi diaree) au fost reacţiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacţiile adverse gastro-intestinale au fost predominant uşoare şi tranzitorii.*

*b. Tulburări ale sistemului imunitar*

*Reacţii alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienţi. În timpul utilizării după punerea pe piaţă a insulinei glargin şi a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacţii alergice generalizate, inclusiv reacţie anafilactică şi angioedem.*

*c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin şi/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidenţa formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% şi 26,2%. La aproximativ 93% din pacienţi, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucişată la insulina umană. Incidenţa formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranţei sau eficacităţii.*

*d. Reacţii la nivelul locului de injectare. Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării.*

*Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinaţii (insuline glargine + lixisenatidum)*

***VII. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:***

*Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripţia medicală trebuie să menţioneze intervalul de doze şi concentraţia stiloului injector (pen-ului) preumplut combinaţii (insuline glargine + lixisenatidum), precum şi numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25 cod (A10BD07): DCI COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Combinaţia (sitagliptina + metformin) este indicată la pacienţii adulţi, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă şi exerciţiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:*

*- la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.*

*- La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree - terapie triplă*

*- La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARy - terapie triplă*

*- La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinaţia (sitagliptină + metformin) trebuie individualizată în funcţie de regimul actual al pacientului, eficacitate şi tolerabilitate, fără a se depăşi doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.*

***III. Monitorizarea tratamentului:***

*a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*Combinaţia (sitagliptina + metformin) este contraindicat la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă, condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism, alăptare.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*1. Generale. Combinaţia (sitagliptină + metformin) nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*2. Pancreatită. După punerea pe piaţă au fost raportate spontan reacţii adverse de pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.*

*3. Insuficienţă renală. Metforminul şi sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanţial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcţiei renale, de aceea, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală, cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale şi la pacienţii vârstnici.*

***VI. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu va fi luată\*) în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu va fi luată" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 11 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 bis din 2 iunie 2022.*

**#M6**

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 26 cod (A10BD08): DCI COMBINAŢII (VILDAGLIPTIN + METFORMIN)***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienţii adulţi (cu vârsta >/= 18 ani) care:*

*1. nu pot obţine un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformină administrată oral în monoterapie sau care sunt trataţi deja cu o asociere de vildagliptin şi metformină sub o formă de comprimate separate*

*2. în combinaţie cu o sulfoniluree (şi anume terapie în combinaţie triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice la pacienţii controlaţi necorespunzător cu metformină şi o sulfoniluree.*

*3. în terapie în combinaţie triplă cu insulină ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice pentru a îmbunătăţi controlul glicemic la pacienţii la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformină administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Adulţi cu funcţie renală normală (RFG >/= 90 ml/min)*

*Pentru tratamentul hiperglicemiei doza combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea şi tolerabilitatea, fără a depăşi doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul poate fi iniţiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineaţa şi celălalt seara.*

*- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:*

*• Doza iniţială de combinaţie (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.*

*- Pentru pacienţii care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate:*

*• Administrarea combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) trebuie iniţiată cu doza de vildagliptin şi metformină deja administrată.*

*- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre metformină şi o sulfoniluree:*

*• Dozele de combinaţie (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doza zilnică totală) şi o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinaţia (Vildagliptin + Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre insulină şi doza maximă tolerată de metformină:*

*• Doza de combinaţie (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.*

*Grupurile speciale de pacienţi*

*Vârstnici (>/= 65 ani)*

*Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienţii în vârstă au tendinţa de a avea funcţia renală diminuată, pacienţilor în vârstă care utilizează combinaţia (Vildagliptin + Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcţia renală.*

*Insuficienţă renală*

*RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului cu medicamente care conţin metformină şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni.*

*Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărţită în 2 - 3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare iniţierea tratamentului cu metformină la pacienţii cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluaţi factorii care pot creşte riscul de acidoză lactică.*

*Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată din combinaţia (Vildagliptin + Metformin), în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| GFR ml/ | Metformină | Vildagliptină |*

*| min | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 - 89 | Doza maximă zilnică este de 3000 mg | Fără ajustarea |*

*| | | dozei. |*

*| | | Doza maximă de |*

*| | | 100 mg/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu |*

*| diminuarea funcţiei renale. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 45 - 59 | Doza maximă zilnică este de 2000 mg | Doza zilnică |*

*| | Doza iniţială este de cel mult | maximă este de |*

*| | jumătate din doza maximă. | 50 mg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 30 - 44 | Doza maximă zilnică este de 1000 mg.| |*

*| | Doza iniţială este de cel mult | |*

*| | jumătate din doza maximă. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 30 | Metformina este contraindicată | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Insuficienţă hepatică*

*Combinaţia (Vildagliptin + Metformin nu trebuie utilizată la pacienţi cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)*

*Copii şi adolescenţi*

*Combinaţia (Vildagliptin + Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi (< 18 ani). Siguranţa şi eficacitatea combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

***III.*** *Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:*

*a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi*

*- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)*

*- Precomă diabetică*

*- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min)*

*- Condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, cum sunt:*

*• deshidratare,*

*• infecţie severă,*

*• şoc,*

*• administrare intravasculară de substanţe de contrast iodate*

*- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:*

*• insuficienţa cardiacă sau respiratorie,*

*• infarctul miocardic recent,*

*• şocul.*

*- Insuficienţă hepatică*

*- Intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism*

*- Sarcină, Alăptare.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Generalităţi***

*Combinaţia vildagliptină + metformina nu este un substitut al insulinei la pacienţii dependenţi de insulină şi nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1.*

***Acidoză lactică***

*Acidoza lactică, o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcţiei renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcţiei renale şi creşte riscul de acidoză lactică.*

***Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcţia renală*** *(de exemplu antihipertensivele, diureticele şi AINS) trebuie iniţiată cu prudenţă la pacienţii trataţi cu metformină. Alţi factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficienţa hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit şi orice afecţiuni asociate cu hipoxie, precum şi utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.*

*Pacienţii şi/sau aparţinătorii sau rudele acestora trebuie informaţi în privinţa riscului de acidoză lactică.*

***Administrarea de substanţe de contrast iodate***

*Administrarea intravasculară de substanţe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanţa de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină şi creşterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia şi nu trebuie reluată decât la cel puţin 48 ore după procedură, cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.*

***Funcţia renală***

*RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienţii cu RFG < 30 ml/min şi administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezenţa afecţiunilor care influenţează funcţia renală.*

***Insuficienţă hepatică***

*Pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN nu trebuie trataţi cu combinaţia vildagliptină + metformină.*

***Monitorizarea enzimelor hepatice***

*Testele funcţiei hepatice (TFH) trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină pentru a cunoaşte valorile iniţiale ale pacienţilor. În timpul tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an şi periodic după aceea. Pacienţii la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizaţi printr-o a doua evaluare a funcţiei hepatice pentru a confirma rezultatul şi trebuie urmăriţi ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creştere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare sau la pacienţii care dezvoltă semne sugestive de disfuncţie hepatică, se întrerupe tratamentul.*

***Boli cutanate***

*Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.*

***Pancreatită acută***

*Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.*

***Intervenţii chirurgicale***

*Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenţiei chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puţin 48 ore de la intervenţia chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală şi cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.*

***VI. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VII. Schemele terapeutice*** *instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi conduc la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***VIII. Prescriptori.*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (A10BD10): DCI COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentraţia 2,5 mg/1000 mg***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Combinaţia (saxagliptina + metformin) este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja trataţi cu combinaţia de saxagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Doza din combinaţia (saxagliptină + metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).*

***III.*** *Monitorizarea tratamentului:*

*a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale (deshidratare, infecţie severă, şoc), suferinţă acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Generale:*** *Combinaţia (saxagliptină + metformin) nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

***Pancreatită:*** *După punerea pe piaţă a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacţii adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.*

***Insuficienţă renală:*** *Deoarece metforminul este excretat renal, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală şi de cel puţin două până la patru ori pe an la pacienţii ce au concentraţii plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului şi la pacienţii vârstnici.*

*Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă.*

*Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.*

***VI. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28 cod (A10BD15): DCI COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)***

***I. Indicaţii terapeutice***

*Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum este indicat la pacienţii adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*La pacienţii insuficient controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie*

*• în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienţii insuficient controlaţi cu metformin şi aceste medicamente*

*• pentru pacienţii trataţi deja cu asocierea dapagliflozin şi metformin sub formă de comprimate separate.*

***III. Doze şi mod de administrare***

*Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum se recomandă pentru pacienţii adulţi, peste 18 ani cu diabet zaharat tip 2.*

*Adulţi cu funcţie renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG] >/= 90 ml/min)*

*Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conţine o doză fixă de dapagliflozin şi metformin de 5 mg/1000 mg*

*3.1. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.*

*Pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie.*

*3.2. Pentru pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin şi metformin*

*Pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) şi metformin la Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleaşi doze zilnice de dapagliflozin şi metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.*

*3.3. Categorii speciale de pacienţi*

*A. Insuficienţă renală*

*O RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului cu medicamente care conţin metformin şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni.*

*Doza zilnică maximă de metformin trebuie de preferat să fie divizată în 2 - 3 doze zilnice. Factorii care pot creşte riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiţi înainte de a se lua în considerare iniţierea cu metformin la pacienţii cu GFR < 60 ml/minut.*

*Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum, în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.*

***Tabelul 1. Doze la pacienţii cu insuficienţă renală***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| RFG | Metformin | Dapagliflozin |*

*| ml/minut | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 - 89 | Doza maximă zilnică este de | Doza maximă zilnică totală |*

*| | 3000 mg. | este de 10 mg. |*

*| | Reducerea dozei poate fi | |*

*| | luată în considerare în | |*

*| | raport cu scăderea funcţiei | |*

*| | renale. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 45 - 59 | Doza maximă zilnică este de | Doza maximă zilnică totală |*

*| | 2000 mg. | este de 10 mg. |*

*| | Doza iniţială este cel mult | |*

*| | jumătate din doză maximă | |*

*| | zilnică. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 30 - 44 | Doza maximă zilnică este de | Doza maximă zilnică totală |*

*| | 1000 mg. | este de 10 mg. Eficacitatea|*

*| | Doza iniţială este cel mult | dapagliflozin de scădere a |*

*| | jumătate din doză maximă | glicemiei este redusă. |*

*| | zilnică. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 30 | Metformin este | Doza maximă zilnică totală |*

*| | contraindicat. | este de 10 mg. |*

*| | | Datorită experienţei |*

*| | | limitate, iniţierea |*

*| | | dapagliflozin la RFG < 25 |*

*| | | ml/min nu este recomandată.|*

*| | | Eficacitatea dapagliflozin |*

*| | | de scădere a glicemiei este|*

*| | | probabil absentă. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*B. Insuficienţă hepatică*

*Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică.*

*C. Vârstnici (>/= 65 ani)*

*Deoarece metformin este eliminat parţial prin excreţie renală şi deoarece este foarte probabil ca pacienţii vârstnici să aibă o funcţie renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi odată cu creşterea în vârstă. Monitorizarea funcţiei renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienţii vârstnici. De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleţie volumică.*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.*

*- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.*

***V. Contraindicaţii***

*Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienţii cu:*

*- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi;*

*- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);*

*- Pre-comă diabetică;*

*- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min);*

*- Condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale, precum:*

*• Deshidratare.*

*• Infecţie severă.*

*• Şoc;*

*- Afecţiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:*

*- Insuficienţă cardiacă sau respiratorie.*

*- Infarct miocardic recent.*

*- Şoc;*

*- Insuficienţă hepatică;*

*- Intoxicaţie acută cu alcool etilic, etilism.*

***VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*6.1. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.*

*6.2. Acidoză lactică*

*În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar şi se recomandă contactarea medicului.*

*6.3. Funcţia renală*

*Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcţia renală, iar eficacitatea este redusă la pacienţii RFG < 45 ml/minut) şi probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă.*

*Monitorizarea funcţiei renale*

*Funcţia renală trebuie evaluată:*

*• Înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea.*

*• Metformin este contraindicat la pacienţii cu RFG < 30 ml/min şi administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezenţa afecţiunilor care influenţează funcţia renală.*

*6.4. Utilizare la pacienţi cu risc de depleţie volemică, şi/sau hipotensiune arterială*

*Se recomandă precauţie în cazul pacienţilor la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispune la un risc, cum sunt pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente antihipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienţii vârstnici.*

*În cazul unor afecţiuni intercurente care pot duce la depleţie volemică (de exemplu, afecţiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) şi a electroliţilor. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienţii care dezvoltă depleţie volemică până la corectarea acesteia.*

*6.5. Cetoacidoza diabetică*

*Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzaţie de sete intensă, dificultate în respiraţie, confuzie, stare neobişnuită de oboseală sau somnolenţă. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentraţia glucozei în sânge.*

*6.6. Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)*

*Trebuie să se ţină cont de faptul că o infecţie uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum şi se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice şi debridare chirurgicală).*

*6.7. Infecţii ale tractului urinar*

*Excreţia urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.*

*6.8. Vârstnici (>/= 65 ani)*

*Pacienţii vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariţie a depleţiei volemice şi sunt mai susceptibili de a fi trataţi cu diuretice.*

*6.9. Amputaţii ale membrelor inferioare*

*Este importantă consilierea tuturor pacienţilor diabetici în ceea ce priveşte îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.*

*6.10. Intervenţie chirurgicală*

*Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă la momentul intervenţiei chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puţin 48 ore de la intervenţia chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală şi cu condiţia că funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au fost spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave.*

***VII. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 29 cod (A10BD21): DCI COMBINAŢII (SAXAGLIPTIN + DAPAGLIFLOZINUM) - concentraţia 5 mg/10 mg***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific***

*Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu diabet zaharat de tip 2:*

*- pentru îmbunătăţirea controlului glicemic atunci când metformin şi/sau sulfoniluree (SU) şi unul din monocomponentele combinaţiei (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,*

*- atunci când sunt deja trataţi cu combinaţia liberă de dapagliflozin şi saxagliptin.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.*

***III.*** *Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:*

*a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi sau antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Generale***

*Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

***Pancreatită acută:***

*Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute.*

*Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;*

***Monitorizarea funcţiei renale***

*Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcţia renală. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale, după cum urmează:*

*• Înainte de iniţierea acestui medicament şi apoi cel puţin o dată pe an*

*• Înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcţia renală şi ulterior periodic.*

*• În cazul pacienţilor cu funcţie renală redusă aproape de insuficienţă renală moderată, cel puţin de 2 - 4 ori pe an. Tratamentul cu această combinaţie - saxagliptin şi dapagliflozin nu trebuie iniţiat la pacienţi cu o rată a filtrării glomerulare (RFG), RFG < 60 ml/minut şi trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ale RFG aflate persistent < 45 ml/minut.*

*• Utilizarea la pacienţi cu risc de depleţie volemică, hipotensiune arterială şi/sau dezechilibre electrolitice*

*Din cauza mecanismului de acţiune al dapagliflozin, combinaţia - saxagliptin şi dapagliflozin, creşte diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienţi cu risc de depleţie volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleţie volemică, de exemplu, din cauza unei afecţiuni acute (cum sunt afecţiuni acute gastrointestinale cu greaţă, vărsături sau diaree).*

***Utilizarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică***

*Combinaţia - saxagliptin şi dapagliflozin poate fi utilizat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie evaluaţi înainte de iniţierea tratamentului şi în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă*

***Cetoacidoza diabetică***

*Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri ameninţătoare de viaţă, au fost raportate în studiile clinice şi după punerea pe piaţă la pacienţii aflaţi în timpul tratamentul cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentraţia glucozei în sânge.*

***VI. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 30 cod (A10BH02): DCI VILDAGLIPTINUM***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.*

*1. Ca dublă terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,*

*2. Ca dublă terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, şi pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicaţiilor sau intoleranţei,*

*3. Ca triplă terapie în asociere cu o sulfoniluree şi metformina - când exerciţiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*În condiţiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineaţa şi 50 mg seara.*

*În condiţiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineaţa.*

*Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.*

*Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente*

*Informaţii suplimentare privind populaţiile speciale*

***Vârstnici (>/= 65 ani)***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici*

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi*

***Insuficienţă hepatică***

*Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)*

***III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:***

*a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Insuficienţă hepatică***

*Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN.*

*Testele funcţiei hepatice trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaşte valorile iniţiale ale pacienţilor. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an şi periodic după aceea. Pacienţii care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizaţi printr-o a doua evaluare a funcţiei hepatice pentru a confirma rezultatul şi trebuie urmăriţi ulterior prin teste frecvente ale funcţiei hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creştere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.*

*Pacienţii care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncţie hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.*

*După renunţarea la tratamentul cu Vildagliptin şi normalizarea valorilor testelor funcţiei hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reiniţiat.*

***Insuficienţă cardiacă***

*Nu există experienţă privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienţi cu clasa funcţională NYHA IV şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la aceşti pacienţi.*

***Pancreatită acută***

*Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute.*

*Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.*

*Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenţie pacienţilor cu antecedente de pancreatită acută.*

***Hipoglicemie***

*La pacienţii cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariţiei hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

***Boli cutanate***

*Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia leziunilor cutanate buloase şi exfoliative.*

*Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menţinerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.*

***Generale***

*Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.*

*Poate apărea un risc crescut de apariţie a angioedemului la pacienţii care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.*

***VI. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 31, cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Saxagliptina este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.*

*1. în terapia orală dublă în asociere cu:*

*• metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.*

*• o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viaţă nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienţii la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.*

*2. în terapie orală triplă, în asociere cu metformin şi o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.*

*3. în terapie combinată, în asociere cu insulină şi metformin, când acest tratament împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Doza recomandată de Saxagliptină este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptină nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptină în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.*

***III.*** *Monitorizarea tratamentului:*

*a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Generale***

*Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

***Pancreatită.***

***Insuficienţă renală.*** *Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.*

***Insuficienţă hepatică.*** *Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

***VI. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VII. Prescriptori.*** *Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 32 cod (A10BJ01): DCI EXENATIDUM***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienţi adulţi, cu vârsta de 18 ani şi peste, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă şi exerciţiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.*

*1. în terapia dublă în asociere cu:*

*- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată în monoterapie sau în asociere*

*- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.*

*2. în terapia triplă:*

*- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate.*

*3. Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii peste 18 ani, la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi iniţiat:*

*- Cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru formă cu administrare zilnică pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.*

*- sau, în funcţie de profilul pacientului, medicul poate opta pentru formă cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.*

*EXANATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).*

*EXANATIDUM nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.*

*Există şi varianta cu administrare săptămânală/eliberare prelungită a 2 mg de exenatidă.*

*Administrarea se face în aceeaşi zi din săptămână de fiecare dată.*

*Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.*

***III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Monitorizarea tratamentului:*

*- de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică sau reacţii la locul administrării, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic, prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***IV. Contraindicaţii***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

***V. Precauţii***

*1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandată la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)*

*2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM*

*3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.*

*4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide*

*5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.*

*6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.*

*7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta.*

*8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.*

***VI. Reacţii adverse***

*Tulburări gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa.*

*Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.*

*Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost de uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDUM.*

***VII. Întreruperea tratamentului***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori: iniţierea se face de către*** *medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 33 cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM***

***I. Indicaţii***

*Liraglutid este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*Terapie dublă asociată: la pacienţii adulţi cu diabet zaharat tip 2, insuficient controlat, în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin, sulfoniluree sau cu tiazolidindiona, când acestea, împreună cu dietă şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.*

*Terapie triplă asociată la pacienţii adulţi cu diabet zaharat tip 2: în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin şi sulfoniluree sau metformin şi tiazolidindionă sau metformin şi insulină, când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.*

***III. Doze şi mod de administrare***

***1. Doze***

***A. Iniţierea.*** *Pentru îmbunătăţirea tolerabilităţii gastro-intestinale, doza iniţială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puţin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcţie de răspunsul clinic, după cel puţin o săptămână de tratament, este de aşteptat ca unii pacienţi să necesite o creştere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.*

***B. Asocierea.*** *Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinaţia metformină şi tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină şi tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.*

*Liraglutid poate fi la tratamentul existent cu sulfoniluree sau la asocierea metformină cu sulfoniluree. Dacă se adaugă Liraglutid la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutid. Cu toate acestea, dacă Liraglutid este asociat iniţial cu o sulfoniluree, este posibil să fie necesară automonitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree.*

***Asocierea cu insulina***

*Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul cu metformin şi insulină, caz în care se va lua în considerare reducerea dozei de insulină şi monitorizarea glicemiei pentru reducerea riscului de hipoglicemii.*

*Pentru combinaţia metformină şi insulină, se aplică următoarea schemă de tratament pacienţilor insuficient controlaţi cu metformin şi insulină, care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii pentru utilizarea unei sulfamide hipoglicemiante sau la care a fost înregistrat eşecul terapiei cu: insulină + metformin + sulfamidă hipoglicemiantă: administrarea unei doze iniţiale de 0,6 mg/zi timp de 7 zile, urmată de administrarea unei doze de 1,2 mg*

***La Grupe speciale de pacienţi***

*- Pacienţi vârstnici (> 65 de ani)*

*- Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Pacienţi cu insuficienţă renală La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, medie sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experienţa terapeutică la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal şi prin urmare liraglutid nu este indicat la aceste grupe de pacienţi. - Pacienţi cu insuficienţă hepatică La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei. Utilizarea Liraglutid nu este recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.*

*- Copii şi adolescenţi*

*La adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 10 ani*

***2. Mod de administrare***

*Liraglutid nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.*

*Liraglutid se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă şi poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul şi momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutid să fie injectat în acelaşi moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil.*

***IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

*Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).*

*Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***V. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)*

*- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*- Liraglutid nu este un substitut pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienţii insulino-dependenţi*

*- Nu există experienţă terapeutică privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) şi, de aceea, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la aceşti pacienţi. Experienţa privind utilizarea la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală şi pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la aceşti pacienţi deoarece este asociată cu reacţii adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greaţă, vărsături şi diaree. Pancreatita acută: Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutid nu trebuie reluată*

*- Boala tiroidiană: Reacţiile adverse tiroidiene, cum este guşa, au fost raportate în studiile clinice şi în mod special la pacienţii cu afecţiuni tiroidiene pre-existente. De aceea, liraglutid trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi.*

*- Hipoglicemia: Pacienţii cărora li se administrează liraglutid în asociere cu o sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree.*

*- Deshidratarea: La pacienţii trataţi cu liraglutid au fost raportate semne şi simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcţiei renale şi insuficienţă renală acută. Pacienţii trataţi cu liraglutidum trebuie avertizaţi asupra riscului potenţial de deshidratare în relaţie cu reacţiile adverse gastrointestinale şi pentru a lua măsuri de precauţie ca să evite pierderea de lichide.*

***Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune***

***A.*** *Uşoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influenţeze absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacţiune nu au evidenţiat nicio întârziere a absorbţiei, relevantă clinic şi, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Câţiva pacienţi trataţi cu liraglutid au raportat cel puţin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.*

***B.*** *Warfarina şi alţi derivaţi cumarinici. Este necesară monitorizarea frecvenţă a INR după iniţierea tratamentului cu liraglutid la pacienţi în tratament cu warfarină sau alţi derivaţi cumarinici.*

***C.*** *Paracetamol, Atorvastatina, Griseofulvina, Digoxina, Lisinopril, Anticoncepţionale. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu liraglutid.*

***Fertilitatea, sarcina şi alăptarea***

*Sarcina*

*Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenţionează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu Liraglutid trebuie întrerupt.*

*Alăptarea*

*Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.*

*Fertilitatea*

*Liraglutid nu prezintă efecte dăunătoare asupra fertilităţii.*

***Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje***

*Liraglutid nu are nicio influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.*

*Pacienţii trebuie informaţi despre măsurile de precauţie pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule şi folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.*

***Reacţii adverse***

*Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse raportate la Liraglutid.*

*Categoriile de frecvenţă sunt definite ca fiind: foarte frecvente (>/= 1/10); frecvente (>/= 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (>/= 1/1000 şi < 1/100); rare (>/= 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.*

*Tabelul 1. Reacţii adverse raportate la utilizarea Liraglutid*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Aparate*** *|****Foarte****|* ***Frecvente*** *|* ***Mai puţin*** *|* ***Rare*** *|****Foarte rare****|*

*|* ***sisteme şi*** *|****frec-*** *| |* ***frecvente*** *| | |*

*|* ***organe*** *|****vente*** *| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Infecţii şi | |Rino- | | | |*

*|infestări | |faringită | | | |*

*| | |Bronşită | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări | | |Reacţii | | |*

*|ale | | |anafilactice| | |*

*|sistemului | | | | | |*

*|imunitar | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări | |Hipoglicemie|Deshidratare| | |*

*|metabolice | |Anorexie | | | |*

*|şi de | |Scăderea | | | |*

*|nutriţie | |apetitului | | | |*

*| | |alimentar | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări | |Cefalee | | | |*

*|ale | |Ameţeli | | | |*

*|sistemului | | | | | |*

*|nervos | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări | |Creşterea | | | |*

*|cardiace | |frecvenţei | | | |*

*| | |cardiace | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări |Greaţă|Vărsături |Evacuare |Obstrucţie |Pancreatită|*

*|gastro- | | |gastrică |intestinală|(incluzând |*

*|intestinale | | |întârziată | |pancreatita|*

*| | | | | |necrozantă)|*

*| |Diaree|Dispepsie | | | |*

*| | |Durere în | | | |*

*| | |abdomenul | | | |*

*| | |superior | | | |*

*| | |Constipaţie | | | |*

*| | |Gastrită | | | |*

*| | |Flatulenţă | | | |*

*| | |Distensie | | | |*

*| | |abdominală | | | |*

*| | |Boală de | | | |*

*| | |reflux | | | |*

*| | |gastro- | | | |*

*| | |esofagian | | | |*

*| | |Disconfort | | | |*

*| | |abdominal | | | |*

*| | |Dureri | | | |*

*| | |dentare | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări | | |Litiază | | |*

*|hepato- | | |biliară | | |*

*|biliare | | |Colecistită | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Afecţiuni | |Erupţie |Urticarie | | |*

*|cutanate şi | |cutanată |Prurit | | |*

*|ale | |tranzitorie | | | |*

*|ţesutului | | | | | |*

*|subcutanat | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări | | |Afectarea | | |*

*|renale şi | | |funcţiei | | |*

*|ale căilor | | |renale | | |*

*|urinare | | |Insuficienţă| | |*

*| | | |renală acută| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tulburări | |Oboseală | |Febră | |*

*|generale şi | |Reacţii la | | | |*

*|la nivelul | |locul de | | | |*

*|locului de | |injectare | | | |*

*|administrare| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Investigaţii| |Valori | | | |*

*|diagnostice | |crescute ale| | | |*

*| | |lipazemiei | | | |*

*| | |\*) | | | |*

*| | |Valori | | | |*

*| | |crescute ale| | | |*

*| | |amilazemiei | | | |*

*| | |\*) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) din studii clinice controlate de fază 3b şi 4 numai când sunt măsurate.*

*Hipoglicemia*

*Hipoglicemia severă poate apărea mai puţin frecvent şi a fost observată mai ales dacă liraglutid este asociat cu o sulfoniluree.*

*Reacţii adverse gastro-intestinale*

*Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puţin un episod de greaţă şi cel puţin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost uşoare sau moderate şi au fost dependente de doză; frecvenţa şi severitatea acesteia au scăzut odată cu continuarea tratamentului.*

*Pacienţii cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.*

*Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată (clearance al creatininei 60 - 90 ml/min şi respectiv 30 - 59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.*

*Reacţii adverse la nivelul locului de injectare*

*Prurit, edem uşor, erupţie la locul de injectare; aceste reacţii au fost uşoare.*

*Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.*

*Reacţii alergice: Reacţii alergice inclusiv urticarie, erupţie cutanată tranzitorie şi prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacţii anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitaţiile, dispneea şi edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutid. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Liraglutid.*

***Supradozaj***

*La doze mari (72 mg) au fost semnalate greaţă severă, vărsături şi diaree dar nu şi hipoglicemie severă.*

*În caz de supradozaj, trebuie iniţiat tratamentul de susţinere corespunzător, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului.*

***VII. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori: iniţierea se face de către*** *medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 34 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM***

***I. Indicaţie:***

*Dulaglutid este indicată la adulţi cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, sub formă de: terapie combinată cu alte medicamente hipoglicemiante: metformin, sulfoniluree, pioglitazona, insulina, inclusiv iSGLT2 când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*1. Dublă terapie:*

*Dulaglutid în asociere cu metformin sau sulfoniluree, sau pioglitazona, sau insulina sau iSGLT2, la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară,*

*2. Tripla terapie:*

*a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi o sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară*

*b. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi pioglitazona la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară*

*c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi ISGLT2 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară*

*d. Dulaglutid în asociere cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară*

***III. Doze şi mod de administrare***

*Terapie combinată - Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.*

*În cazul în care sunt pacienţi vulnerabili, cum sunt pacienţi cu vârsta > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză iniţială. Pentru controlul suplimentar al profilului glicemic, doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la o doză de 3 mg administrată o dată pe săptămână. Dacă profilul glicemic nu este satisfăcător, doza poate fi crescută după minimum 4 săptămâni de la 3 mg la 4,5 mg o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată pentru tratamentul cu dulaglutid este de 4,5 mg săptămânal.*

*Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau pioglitazona, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau pioglitazona.*

*Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie.*

*Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i).*

*Utilizarea dulaglutidei nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.*

***Pacienţi vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Cu toate acestea, experienţa terapeutică provenită de la pacienţi cu vârsta > 75 de ani este foarte limitată iar la aceştia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză iniţială.*

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată < 90 şi > 15 ml/minut/1,73 m2). Experienţa terapeutică provenită de la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m2) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienţi.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.*

***IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***V. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***VI. Atenţionări şi precauţii speciale***

*Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastrointestinale.*

*Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală deoarece aceste evenimente (greaţă, vărsături, şi/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcţiei renale.*

*Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienţi cu afecţiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la aceşti pacienţi.*

*Pancreatită acută*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezenţa pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutidei. În cazul în care alte semne şi simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezenţa acesteia.*

*Hipoglicemie*

*Este posibil ca pacienţii trataţi cu dulaglutid în combinaţie cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariţie a lipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.*

***VII. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori: iniţierea se face de către*** *medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM***

***I. Indicaţii şi criterii de includere în tratamentul specific:***

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă*

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat, dupa cum urmează:*

*• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum*

*• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + iSGLT2*

*• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum + sulfoniluree*

*• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum + iSGLT2*

*• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + insulinum*

*• semaglutidum (schema terapeutică 1 şi 2) + metforminum + insulinum*

*• semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum*

*• semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree*

*Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior*

*Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1 mg/săptămânal semaglutidum ulterior*

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate*

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă şi exerciţii fizice:*

*• sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau contraindicaţiilor*

*• în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.*

***Menţiuni de translatare a tratamentului între Semaglutidum oral şi Semaglutidum injectabil subcutanat.***

*Administrarea orală de Semaglutidă 14 mg o dată pe zi este comparabilă cu administrarea injectabilă subcutanat de Semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână.*

*Nu a fost stabilită o doză echivalentă cu administrare orală pentru doza de Semaglutidă 1,0 mg administrată s.c.*

*Nu se pot administra concomitent forma orală şi forma injectabilă.*

*Pacienţii trataţi iniţial cu Semaglutidum oral 14 mg/zi pot fi translataţi pe Semaglutinum 0,5 mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână; aceştia pot începe tratamentul injectabil după ultimă doză administrată de Semaglutidum oral.*

*Pacienţii trataţi iniţial cu Semaglutidum 0,5 mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână, pot fi translataţi pe Semaglutidum oral concentraţie 7 mg sau 14 mg/zi; aceştia pot începe tratamentul cu Semaglutidum oral, la 7 zile sau mai mult după ultimă doză de Semaglutidum injectabil.*

*Doze şi mod de administrare*

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă*

*Doze*

*Doza iniţială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.*

*Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreţinere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.*

*Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin şi/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin şi/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.*

*Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum.*

*Cu toate acestea, când se iniţiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*Doză omisă*

*Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil şi în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunţe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienţii îşi pot relua schema terapeutică obişnuită, cu administrare o dată pe săptămână.*

*Mod de administrare*

*Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.*

*Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a braţelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.*

*Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puţin 3 zile (>72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.*

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate*

*Doze*

*Doza iniţială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreţinere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puţin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreţinere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.*

*Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obţine efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată şi, prin urmare, nu este recomandată.*

*Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin şi/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin şi/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.*

*Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Automonitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă şi se reduce doza de insulină. Se recomandă o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină.*

*Doză omisă*

*Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunţe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare*

*Mod de administrare*

*Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate se administreaza oral o dată pe zi.*

*Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, la orice oră din zi.*

*Trebuie înghiţit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se ştie dacă acest lucru afectează absorbţia semaglutidei.*

*Pacienţii trebuie să aştepte cel puţin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de aşteptare este mai mic de 30 de minute, absorbţia de semaglutidă scade*

***II. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, şi anume medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte şi în baza parametrilor clinici şi paraclinici. Eficienţa terapiei trebuie probată clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calitaţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***III. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienţii insulino-dependenţi la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a iniţiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1*

*Nu există experienţă privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV NYHA şi, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la aceşti pacienţi.*

*Nu există experienţă terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienţii cu intervenţie chirurgicală bariatrică*

*Efecte gastrointestinale*

*Utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacţii adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt trataţi pacienţi cu disfuncţie renală, deoarece greaţa, vărsăturile şi diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcţia renală. Pacienţii trataţi cu semaglutidă trebuie avertizaţi asupra riscului potenţial de deshidratare în legătură cu reacţiile adverse gastrointestinale şi cu privire la necesitatea măsurilor de precauţie pentru evitarea pierderii de lichide.*

*Pancreatită acută*

*Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienţii cu antecedente de pancreatită se recomandă prudenţă.*

*Hipoglicemie*

*Pacienţii trataţi cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la iniţierea tratamentului cu semaglutidum.*

*Retinopatie diabetică*

*La pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină şi semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariţie a complicaţiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudenţă la utilizarea semaglutidum la pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi trataţi în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătăţirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.*

*Conţinutul de sodiu*

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă*

*Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conţine sodiu".*

*DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate*

*Acest medicament conţine sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici*

*Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică privind utilizarea la pacienţii cu vârsta >/= 75 de ani este limitată.*

*Insuficienţă renală*

*La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienţi cu boală renală în stadiu terminal.*

*Insuficienţă hepatică*

*La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată. Se recomandă prudenţă la tratarea acestor pacienţi cu semaglutidum.*

*Copii şi adolescenţi*

*Siguranţa şi eficacitatea semaglutidum la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

***V. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.*

***VI. Prescriptori:*** *iniţierea se face de către medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face pentru formele farmaceutice cu administrare injectabilă şi/sau orală şi de către medici desemnaţi sau medicii de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, conform prevederilor legale în vigoare în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM***

***I. Indicaţie:***

*Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta şi exerciţiul fizic ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau asociată altor medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

***1. Monoterapie:*** *atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau a contraindicaţiei.*

***2. Dublă terapie:***

*a. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*b. Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*c. Empagliflozinum în asociere cu agonişti ai receptorului GLP-1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*d. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*e. Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

***3. Triplă terapie:***

*Empagliflozinum cu Metformin şi Sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*Empagliflozinum cu Metformin şi inhibitori ai DPP4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*Empagliflozinum cu Metformin şi agonişti ai receptorului de GLP1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*Empagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

***Criterii de excludere:***

*- DZ tip I*

*- Vârsta >/= 85 de ani*

*- Vârsta sub 18 ani*

*- pacienţi cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţi cărora li se efectuează dializă*

*- Pacienţi cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză*

***III. Doze şi mod de administrare***

*Doza iniţială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie şi terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienţii care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG >/= 60 ml/min/1,73 m2 şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi.*

*Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.*

*La pacienţii cu diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.*

*- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică*

*- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.*

***V. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***VI. Atenţionări speciale la grupe speciale de pacienţi***

*DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet de tip 1.*

*1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.*

*2. Insuficienţă renală\*)*

*Pentru indicaţia de diabet zaharat de tip 2 la pacienţii cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m2 sau ClCr < 60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m2 sau ClCr sub 30 ml/minut.*

*Din cauza mecanismului de acţiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcţia renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu eRFG >/= 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr >/= 60 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţii cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceştia. Pentru tratamentul insuficienţei cardiace la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi iniţiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.*

*------------*

*\*) Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.*

*3. Insuficienţă hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienţi.*

*4. Vârstnici*

*Nu se recomandă ajustarea dozei în funcţie de vârstă. La pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleţie volemică. Din cauza experienţei terapeutice limitate la pacienţii cu vârsta de 85 ani şi peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.*

*5. Copii şi adolescenţi*

*Siguranţa şi eficacitatea administrării empagliflozin la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

***VII. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.*

*La pacienţii unde se suspectează sau este diagnosticată prezenţa cetoacidozei, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.*

*Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au fost spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea cetonelor.*

*Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat şi starea pacientului a fost stabilizată.*

***VIII. Prescriptori:***

*Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM***

***I. Indicaţii:***

*Dapagliflozina este indicată la pacienţii adulţi şi la copii cu vârsta de 10 ani şi peste, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, în asociere cu dietă şi programul de exerciţii fizice.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranţei*

*2. În asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 atunci când acestea nu sunt suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:*

*a. Dublă terapie:*

*- Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*- Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*- Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.*

*b. Triplă terapie:*

*- Dapagliflozinum cu Metformin şi sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară*

*- Dapagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară*

*- Dapagliflozinum cu metformin şi inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară*

***III. Doze şi mod de administrare.***

*Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menţionate anterior iar la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 şi insuficienţă cardiacă se recomandă aceeaşi doză, de 10 mg Dapagliflozinum.*

*Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.*

*- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.*

***V. Contraindicaţii.***

*Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.*

***VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.*

*- Insuficienţa renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcţie de rata\*) de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi iniţiată la pacienţii cu RFG >/= 25 ml/minut. Datorită experienţei limitate, iniţierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG < 25 ml/minut. La pacienţii cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) < 45 ml/minut şi este probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienţii cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătăţirea controlului glicemic în continuare.*

*- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.*

*- Insuficienţa hepatică: La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea dozei iniţiale de 5 mg şi în funcţie de toleranţă, se poate ajusta la 10 mg.*

*- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum şi se instituie tratamentul specific acesteia.*

**#CIN**

***\*)*** *În Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023, cuvântul "rata" era indicat, în mod eronat, ca fiind "raţă".*

**#M12**

***VII. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:***

*Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 38 cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM***

***I. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*A. Lixisenatida este indicată la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, şi/sau cu insulină bazală, în vederea obţinerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.*

*1. în terapia dublă în asociere cu:*

*- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată;*

*- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.*

*2. în terapia triplă*

*- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate.*

*B. Lixisenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Doze*

*Doza iniţială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 µg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.*

*Doza de întreţinere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreţinere a 20 µg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 µg soluţie injectabilă este disponibil pentru doza de întreţinere.*

*Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecţia prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeaşi masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.*

*Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.*

*Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.*

*Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.*

*Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a braţului.*

*Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.*

***III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:*

*a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;*

*b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;*

*c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială şi a HbA1c.*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale şi HbA1C% şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

***IV. Contraindicaţii***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*1. Pancreatită acută*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1-GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.*

*2. Afecţiuni gastro-intestinale severe*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienţi.*

*3. Insuficienţă renală*

*Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min sau cu boală renală în stadiu terminal.*

*4. Hipoglicemie*

*Pacienţii trataţi cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree - împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.*

*5. Asocieri cu alte medicamente*

*Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.*

*6. Grupe de pacienţi care nu au fost incluse în studii*

*Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP- 4).*

*7. Deshidratare*

*Pacienţii trataţi cu lixisenatidă trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.*

*8. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea*

*La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepţie.*

*Sarcina*

*Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă doreşte să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.*

*Alăptarea*

*Nu se cunoaşte dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.*

*Fertilitatea*

*Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilităţii.*

*9. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcţiei hepatice să influenţeze farmacocinetica lixisenatidei.*

*10. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.*

*11. Hipoglicemia*

***VI. Reacţii adverse***

*1. Hipoglicemie*

*2. Tulburări gastro-intestinale*

*3. Reacţii la nivelul locului de injectare*

*4. Reacţii alergice. Cele mai multe dintre aceste reacţii adverse raportate (cum sunt reacţiile anafilactice, angioedemul şi urticaria) au fost uşoare în severitate.*

*5. Frecvenţa cardiac. A fost observată o creştere tranzitorie a frecvenţei cardiace după administrarea a 20 µg lixisenatidă. La pacienţii trataţi cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie şi palpitaţii.*

*Supradozaj*

*În caz de supradozaj, trebuie iniţiat un tratament de susţinere adecvat, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului (creştere a incidenţei tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.*

***VII. Întreruperea tratamentului:*** *decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori: iniţierea se face de către*** *medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA**

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbaţi cât şi la femei.

La originea bolii Fabry se află mutaţiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3 şi lyso-Gb3. Astfel, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe şi ţesuturi, şi apariţia manifestărilor clinice din boala Fabry.

**I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA**

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme uşoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficienţa organelor afectate. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pun viaţa în pericol.

**1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

- **Renale:** proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);

- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;

- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;

- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;

- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij

- **Pulmonare:** tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;

- **Cutanate:** angiokeratoame, dishidroză, telangiectazii;

- **Oculare:** opacităţi corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;

- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

**2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:**

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activităţii enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala.

- Diagnosticul molecular se stabileşte prin analiza ADN care permite identificarea mutaţiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor la nivelul genei GLA ce codifică α- galactozidaza A.

**3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry (anexa 1):**

- **Adulţii şi copii de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.

- **Adulţii şi copii de sex feminin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu agalsidasum alfa pacienţii cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienţii diagnosticaţi începând cu vârsta de 7 ani şi eligibili pentru includerea în tratament pot iniţia tratamentul cu agalsidasum alfa.

**4. Indicaţiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):**

Agalsidasum alfa este indicat pentru terapia de substituţie enzimatică pe termen lung la pacienţi cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficienţă de alfa-galactosidază A).

**5. Obiectivele terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry:**

- ameliorarea simptomatologiei şi

- prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.

**II. SCHEMA DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA LA PACIENŢII ADULŢI ŞI COPII CU DIAGNOSTIC CONFIRMAT DE BOALĂ FABRY**

Agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute.

Soluţia perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiaşi linii intravenoase.

La **copii şi adolescenţi (7 - 18 ani)** agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii şi adolescenţi (7 - 18 ani) cărora li s-a administrat agalsidasum alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neaşteptate privind siguranţa.

Nu s-au efectuat studii la **pacienţii cu vârsta peste 65 ani** şi în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la aceşti pacienţi, deoarece nu s-a stabilit încă siguranţa şi eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu agalsidasum alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la agalsidaza alfa ar fi asociaţi cu efecte clinice semnificative asupra siguranţei (de exemplu reacţii la perfuzie) sau a eficacităţii.

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza beta pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutaţi pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinţa medicului sau pacientului pentru terapie orală.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA (anexa 1, anexa 2)**

1. Reacţii adverse severe la medicament

2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Evaluare | Obiective, criterii şi | Periodicitatea |

| | mijloace | evaluării, Recomandări |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Generală | Date demografice | iniţial |

| | Activitatea enzimatică | iniţial |

| | Genotip | iniţial |

| | Anamneza şi ex. clinic | iniţial, la fiecare 6 |

| | obiectiv (greutate, | luni\*) |

| | înălţime) | |

| | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat la |

| | | fiecare 6 luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Renală | Creatinină, uree serică| Iniţial, la fiecare 6 |

| | | luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Proteinurie/24 ore sau | Iniţial, la fiecare 6 |

| | raport proteinurie/ | luni\*) |

| | creatininurie din probă| |

| | random | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Rata filtrării | Iniţial, la fiecare 6 |

| | glomerulare (Clearance | luni\*) |

| | creatinina) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Dializă, transplant | Iniţial, la fiecare 6 |

| | (da/nu) | luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare 6 |

| | ECG, echocardiografie | luni\*) |

| | | Iniţial, la fiecare 24 |

| | | luni la pacienţi </= 35|

| | | ani, la fiecare 12 luni|

| | | la pacienţi > 35 ani\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Monitorizare Holter, | Suspiciune aritmii, |

| | coronarografie | respectiv, angor |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 |

| | | luni\*) |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 |

| | | luni\*) |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Infarct miocardic (da/ | Iniţial, la fiecare 6 |

| | nu) | luni\*) |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Insuficienţă cardiacă | Iniţial, la fiecare 6 |

| | congestivă (da/nu) | luni\*) |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Investigaţii/ | Iniţial, la fiecare 6 |

| | intervenţii cardiace | luni\*) |

| | semnificative (da/nu) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neurologică | Perspiraţie (normală, | Iniţial, la fiecare 6 |

| | hipohidroză, anhidroză)| luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Toleranţa la căldură/ | Iniţial, la fiecare 6 |

| | frig | luni |

| | Durere cronică/acută | Iniţial, la fiecare 6 |

| | (da/nu), tratament | luni |

| | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 |

| | | luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Accident vascular | Iniţial, la fiecare 6 |

| | cerebral ischemic (da/ | luni\*) |

| | nu) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Atac ischemic cerebral | Iniţial, la fiecare 6 |

| | tranzitor (da/nu) | luni\*) |

| | Examinare imagistică | Iniţial, la fiecare 24 |

| | cerebrală RMN (da/nu) | - 36 luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| ORL | Hipoacuzie, acufene, | Iniţial, la fiecare 6 |

| | vertij (da/nu) | luni |

| | Audiogramă | Iniţial, la fiecare 24 |

| | | - 36 luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Gastroenterologică| Dureri abdominale, | Iniţial, la fiecare 6 |

| | diaree (da/nu) | luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Dermatologică | Angiokeratoame | Iniţial, la fiecare 6 |

| | (prezenţă, evoluţie) | luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Respiratorie | Tuse, sindrom de | Iniţial, la fiecare 6 |

| | obstrucţie bronşică | luni |

| | (da/nu) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 |

| | | luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Spirometrie | iniţial, anual dacă |

| | | este anormală, dacă |

| | | este normală la fiecare|

| | | 24 - 36 luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Oftalmologică | Acuitate vizuală, | iniţial, anual dacă |

| | oftalmoscopie, ex. | există tortuozităţi ale|

| | biomicroscopic | vaselor retiniene |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte teste de | Profil lipidic | iniţial, anual |

| laborator |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Profil trombofilie | iniţial, dacă este |

| | (proteina C, proteina | accesibil |

| | S, antitrombina III, | |

| | etc.) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Teste de laborator| GL-3 plasmatică, | Iniţial pentru GL-3 |

| specializate | anticorpi IgG serici | plasmatic, la 6 luni de|

| | anti-agalsidasum beta | la iniţierea |

| | | tratamentului pentru |

| | | ambele, dacă sunt |

| | | accesibile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Durere/calitatea | Chestionar "Inventar | Iniţial, la fiecare 6 |

| vieţii | sumar al durerii" | luni\*) |

| | Chestionar de sănătate | Iniţial, la fiecare 6 |

| | mos-36 (SF-36) | luni\*) |

| | Chestionar PedsQL | Iniţial, la fiecare 6 |

| | (copii) | luni\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Efecte adverse ale| | Monitorizare continuă |

| terapiei | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Notă:**

\*) Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

**V. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ FABRY CARE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA** se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

**VI. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ŞI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Domeniu de | Manifestări | Tratament adjuvant şi |

| patologie | | profilactic |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Renală | Proteinurie | Inhibitori ai ECA sau |

| | | blocanţi ai |

| | | receptorilor de |

| | | angiotensină; |

| | Uremie | Dializă sau transplant |

| | | renal (donator cu boală|

| | | Fabry exclus); |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Cardiovasculară | Hipertensiune arterială| Inhibitori ai ECA, |

| | | blocanţi ai canalelor |

| | | de calciu pentru |

| | | combaterea disfuncţiei |

| | | endoteliale şi a |

| | | vasospasmului; |

| | | Statine; |

| | Hiperlipidemie | Cardiostimulare |

| | | permanentă; |

| | Bloc A-V de grad înalt,| PTCA sau by-pass |

| | bradicardie sau | aortocoronarian; |

| | tahiaritmii severe | |

| | Stenoze coronariene | |

| | semnificative | |

| | Insuficienţă cardiacă | Transplant cardiac; |

| | severă | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neurologică | Crize dureroase şi | Evitarea efortului |

| | acroparestezii | fizic, a |

| | | circumstanţelor care |

| | | provoacă crizele; |

| | | fenitoin, carbamazepin,|

| | | gabapentin; |

| | Profilaxia accidentelor| Aspirină 80 mg/zi la |

| | vasculocerebrale | bărbaţi > 30 ani şi |

| | | femei > 35 ani; |

| | | Clopidogrel dacă |

| | | aspirina nu este |

| | | tolerată; ambele după |

| | | accident |

| | | vasculocerebral |

| | | ischemic sau atac |

| | | ischemic tranzitor. |

| | | Aport adecvat de vit. |

| | | B12, 6, C, folat. |

| | Depresie, anxietate, | Ex. psihiatric, |

| | abuz de medicamente | inhibitori ai |

| | | recaptării serotoninei;|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| ORL | Vertij | Trimetobenzamidă, |

| | | proclorperazină; |

| | Hipoacuzie | Protezare auditivă; |

| | Surditate | Implant cohlear; |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Dermatologică | Angiokeratoame | Terapie cu laser; |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Respiratorie | | Abandonarea fumatului, |

| | | bronhodilatatoare; |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Gastrointestinală | Stază gastrică | Mese mici, fracţionate;|

| | | metoclopramid |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**VII.** Prescriptori

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, neurologie şi pediatrie.

ANEXA 1

**REFERAT DE JUSTIFICARE**

**În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry**

**- BOALA FABRY -**

FO nr. Aflat în evidenţă din .....

Număr dosar/

**Pacient**

Nume .......................... Prenume ...........................

Data naşterii ................. CNP ...............................

Adresa ............................................................

Telefon ....................

Casa de Asigurări de Sănătate .....................................

**Medic curant**

Nume ................. Prenume ............... CNP ................

Parafa şi semnătura ...................

Specialitatea .........................

Unitatea sanitară .....................

**1. Solicitare:**

Iniţială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază alfa recomandată ...............................

**2. Date clinice**

Talia ................. (cm)

Greutatea ............. (Kg)

Data debutului clinic .................

Data confirmării diagnosticului ..................

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ............/(valori de referinţă ale laboratorului ...........)

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutaţia identificată ..............

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

**3. Evaluarea renală**

Data ..........................

Creatinina serică .............

Uree serică ...................

Proteinurie ...................

Creatininurie .................

Clearance creatininic .........

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

**4. Evaluarea cardiovasculară**

Data ..........................

Tensiunea arterială ...........

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu

**5. Evaluarea neurologică**

Data ..........................

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) ..........

Toleranţa la căldură/frig .............

Durere cronică/acută ..................

Tratament antialgic ...................

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

**6. Evaluare ORL**

Data ..........................

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiogramă Da Nu

**7. Evaluare gastroenterologică**

Data ..........................

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

**8. Evaluare dermatologică**

Data ..........................

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

**9. Evaluare respiratorie**

Data ..........................

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucţie bronşică Da Nu

Spirometrie Da Nu

**10. Evaluare oftalmologică**

Data .......................

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic Da Nu

**11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)**

Data completării ..................

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

**12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază alfa (până la data actualei evaluări)** .............

**13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry)** ......................

...................................................................

**14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv**

...................................................................

...................................................................

...................................................................

**15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Agalzidază alfa**

**Doza recomandată: 0,2 mg/kg corp, o dată la 2 săptămâni**

**Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni**

**Nr. total de flacoane AGALZIDAZĂ ALFA a 3,5 mg ............ pentru perioada recomandată.**

**16. Alte observaţii referitoare la tratament**

...................................................................

...................................................................

...................................................................

**Semnătura şi parafa medicului curant**

ANEXA 2

**CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul ............................., CNP ............................, domiciliat în ...................................., telefon ...................... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ......................, am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Agalzidază alfa privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu Agalzidază alfa tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Agalzidază alfa şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Agalzidază alfa.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Agalzidază alfa, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data ...................

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 40, cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM**

**I. Generalităţi**

**Definiţie**

Sindromul Hunter este determinat de deficienţa de Iduronat-2-sulfataza (I2S) care în mod normal clivează grupul sulfat de pe glicozaminoglicanii heparan şi dermatan sulfat. O scădere a iduronat-2-sulfatazei conduce la acumularea de glicozaminoglicani nedegradaţi în lizozomii diferitelor organe şi ţesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Acumularea depozitelor de glicozaminoglicani nedegradaţi conduce la alterarea structurii şi funcţiilor ţesuturilor şi celulelor, rezultând multiple disfuncţii de organe şi sisteme, producând un spectru larg de manifestări clinice cronice şi progresive.

Incidenţa estimată a sindromului Hunter este de 0,69 - 1,19 la 100.000 de nou-născuţi, este aproape exclusiv la populaţia masculină, deşi au fost raportate cazuri şi în rândul populaţiei feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X şi până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale acesteia.

**Diagnostic**

Diagnosticul precoce este esenţial pentru creşterea şanselor de îmbunătăţire a condiţiei pacienţilor cu sindrom Hunter şi implică o combinaţie între diagnosticul clinic, biochimic şi molecular.

**Diagnosticul clinic**

În general medicul pediatru pune diagnosticul de sindrom Hunter ca urmare a manifestărilor apărute în primii ani de viaţă. Vârsta de prezentare la medicul pediatru poate varia în funcţie de simptomatologia copilului, care poate varia de la manifestări blânde şi discrete până la severe.

De multe ori copiii cu sindrom Hunter sunt supuşi diferitelor intervenţii chirurgicale înainte de diagnostic şi de aceea un istoric chirurgical de hernie, timpanostomie, adenoidectomie, canal carpian poate ridica suspiciunea de sindrom Hunter.

În primele luni de viaţă simptomele sunt de tip respirator, la care destul de frecvent se asociază hernie ombilicală şi inghinală, statură mică, faţă aspră, macroglosie şi hiperplazie gingivală.

Manifestări clinice

• disfuncţii respiratorii superioare şi creşterea frecvenţei infecţiilor respiratorii superioare;

• sindromul de apnee în somn este una din complicaţiile destul de comune;

• interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter şi este caracterizată prin disostoză multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 şi L2 cu apariţia cifozei, creşterea diametrului antero-posterior al toracelui şi subţierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;

• abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;

• scăderea acuităţii auditive;

• cardiomiopatie şi boală valvulară;

• neurologic:

- două treimi din pacienţi au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia şi semnele clinice apar mai târziu cu disfuncţii neurologice minime. La această categorie de pacienţi dezvoltarea psihică şi cognitivă este normală, putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare ca urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian şi hidrocefaliei;

- în formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare a depozitelor de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare.

În cazurile severe decesul apare în prima sau a doua decadă a vieţii ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienţei cardiace.

Prevalenţa semnelor şi simptomatologia clinică a pacienţilor cu sindrom Hunter pot fi reprezentate în tabelul de mai jos:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Organ/Regiune | Semne/Simptomatologie | Prevalenţa |

| anatomică | | (%) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Regiunea capului | Dismorfism facial, facies uscat, | 95 |

| | macrocefalie, hidrocefalie | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| ORL | Macroglosie | 70 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Otită medie | 72 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Scăderea auzului | 67 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Obstrucţie nazală | 34 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Creşterea tonsilelor/adenoide | 68 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Cardiovascular | Murmur cardiac | 62 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Boală valvulară | 57 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Gastro-intestinal| Hernie abdominală | 78 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Hepatosplenomegalie | 89 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Osteoarticular | Redoare articulară cu limitarea | 84 |

| | funcţională sau contractură | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Cifoză/Scolioză | 39 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neurologic | Hidrocefalie | 17 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Convulsii | 18 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Dificultăţi la înghiţire | 27 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Sindrom de canal carpian | 25 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Dificultăţi de efectuare a | 33 |

| | manevrelor de fineţe | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Hiperactivitate | 31 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Tulburări cognitive | 37 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Tulburări comportamentale | 36 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Diagnosticul biochimic**

În majoritatea cazurilor, glicozaminoglicanii urinari sunt crescuţi, dar nu reprezintă un diagnostic de certitudine pentru sindromul Hunter, fiind necesare evaluări suplimentare. Testarea glicozaminoglicanilor urinari poate fi cantitativă, dar şi calitativă (prin electroforeză şi cromatografie) şi are dezavantajul unei lipse de specificitate cu multe rezultate fals-negative. Documentarea creşterii glicozaminoglicanilor urinari, în special a dermatanului şi heparanului, orientează medicul către testarea enzimatică sanguină care pune diagnosticul definitiv de sindrom Hunter prin obiectivarea deficienţei iduronat-2-sulfatazei.

**Diagnosticul molecular**

Deşi nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Hunter, testarea genei I2S poate fi utilă în cazurile-limită sau în special pentru cuplurile fertile care solicită consiliere genetică sau testare prenatală, dar au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale genei.

**II. Tratament**

Tratamentul pacienţilor cu sindrom Hunter se face cu idursulfase care este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obţinută dintr-o linie de celule umane, şi care este analog al enzimei produse pe cale naturală.

**III. Criterii de includere în tratament:**

Pacienţi de sex masculin, dar şi feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deşi toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra şi la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranţă şi un raport beneficiu-risc similar cu al pacienţilor peste 5 ani.

**IV. Criterii de excludere din tratament**

Contraindicaţii absolute:

• hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;

• istoric de reacţii anafilactice/anafilactoide.

Contraindicaţii relative - administrarea se face după stabilizare şi control:

• tulburări ale sistemului nervos - cefalee, ameţeală, tremor;

• tulburări cardiace - aritmie, tahicardie;

• tulburări cardiace - hiper- sau hipotensiune arterială;

• tulburări respiratorii - dispnee, bronhospasm, hipoxie, afecţiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;

• tulburări gastrointestinale - dureri abdominale severe, vărsături;

• tulburări cutanate - erupţii cutanate extinse, eritem cutanat extins.

**Atenţionări speciale**

La unii pacienţi au fost observate reacţii anafilactice care pot pune viaţa în pericol şi după câţiva ani de la iniţierea tratamentului. Reacţii anafilactice tardive au fost observate şi până la 24 de ore de la reacţia iniţială.

**V. Doze**

Idursulfaza se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacţii adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu elaprase în cazul pacienţilor care au fost trataţi timp de mai multe luni în spital şi care au o bună toleranţă la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

La pacienţii sub tratament cu idursulfază standardul de monitorizare îl reprezintă nivelul glicozaminoglicanilor urinari care arată răspunsul terapeutic.

Monitorizarea clinică se efectuează în mod regulat de către medic conform tabelului de mai jos:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Evaluare | Recomandare |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Istoric medical | Evaluare clinică şi evaluarea | Bianual |

| | dezvoltării | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Examinare fizică | Evaluare clinică, măsurarea | Bianual |

| | greutăţii, înălţimii, tensiunii | |

| | arteriale, circumferinţa craniului | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neurologic | Evaluare cognitivă | Anual |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Cardiovascular | Ecocardiogramă, EKG | Anual |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Musculoscheletal | Evaluarea osteoarticulară | Anual |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului**

• formă severă sau avansată la care nu se observă nicio eficacitate terapeutică;

• după 6 - 12 luni de administrare fără documentarea vreunui beneficiu terapeutic evident;

• exacerbarea tulburărilor comportamentale ca urmare a administrării idursulfazei;

• declin neurologic progresiv;

• reacţii adverse grave legate de administrarea idursulfazei;

• comorbidităţi ameninţătoare de viaţă;

• sarcină;

• alăptare.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se vor face de către medicii din specialităţile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu sindrom Hunter se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 41, cod (A16AB10): DCI VELAGLUCERASE ALFA**

**I. Indicaţii**

Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituţie enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienţii care prezintă boala Gaucher de tip 1.

**II. Criterii de includere (prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii):**

a. Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:

• Retard de creştere

• Hepatosplenomegalia simptomatică

• Hb < 10 g/dl

• trombocitopenia < 60.000/mmc

• neutrofile < 500/mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)

• boală osoasă simptomatică

b. Criteriile de includere în terapia pentru adulţi

• Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic

• Pancitopenie acută

• Hb < 8,5 g/dl

• Trombocite < 60.000/mmc

• număr de neutrofile < 500/mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)

• Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

**III. Criterii de excludere din terapie**

- Lipsa de complianţă la tratament;

- Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greaţă, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi faţă de VPRIV.

- Absenţa unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U/kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătăţiri sau înrăutăţirea semnelor clinice şi a parametrilor de laborator în baza cărora a fost indicat tratamentul:

a. splenomegalia;

b. hepatomegalia;

c. boală osoasă (clinic, DEXA, MRI, radiologie);

d. hemoglobina (g/dl);

e. numărul de trombocite (mii/mmc).

**IV. Tratament**

Doza recomandată este de 30 - 60 unităţi/kg (în funcţie de gradul de severitate a bolii), administrată la fiecare două săptămâni, în infuzie intravenoasă de 60 de minute, printr-un filtru de 0.22 µm.

Ajustările dozajului pot fi făcute individual, în baza obţinerii şi menţinerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unităţi/kg la fiecare două săptămâni.

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerază pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutaţi pe tratamentul cu velaglucerase alfa (utilizând acelaşi dozaj şi aceeaşi frecvenţă), dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

**V. Monitorizarea pacienţilor afectaţi de boala Gaucher**

Obiective terapeutice

1. Anemia\*):

- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:

>/= 11 g/dl (la femei şi copii);

>/= 12 g/dl (la bărbaţi)

2. Trombocitopenia\*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;

- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:

de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);

la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)

3. Hepatomegalia\*)

- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N\*1)

- reducerea volumului hepatic cu:

20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)

30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)

4. Splenomegalia\*)

- obţinerea unui volum splenic </= 2 - 8 x N\*2)

- reducerea volumului splenic cu:

30 - 50% (după primul an de TSE)

50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)

5. Dureri osoase\*)

- absente după 1 - 2 ani de tratament

6. Crize osoase\*) - absente

7. Ameliorare netă a calităţii vieţii

8. La copil/adolescent:

- normalizarea ritmului de creştere

- pubertate normală

\*) Internaţional Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

**Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu boală Gaucher**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Pacienţi fără** | **Pacienţi cu terapie de substituţie enzimatică** |

| **terapie de** |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **substituţie** | Care NU au | Care au atins | În momentul |

| **enzimatică** | atins ţinta | ţinta | schimbării |

| | terapeutică | terapeutică | dozei sau în |

| | | | prezenţa unei |

| | | | complicaţii |

| | | | clinice |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |La |La |La |La |La |semnifi-|

| |fiecare|fiecare|fiecare|fiecare|fiecare|cative |

| |12 luni|12 - 24|3 luni |12 - 24|12 - 24| |

| | |luni | |luni |luni | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Hemoleucogramă** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Hb** | X | | X | | X | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Nr. trombocite** | X | | X | | X | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Markeri biochimici** | X | | X | | X | X |

| **Chitotriozidaza**, | | | | | | |

| sau alţi markeri | | | | | | |

| disponibili | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Evaluarea** | |

| **organomegaliei\*)** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Volumul Splenic | | X | | X | X | X |

| (IRM/CT volumetric)| | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Volumul Hepatic | | X | | X | X | X |

| (IRM/CT volumetric)| | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Evaluarea bolii** | |

| **osoase** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. IRM\*\*) (secţiuni| | X | | X | X | X |

| coronale; T1 şi T2)| | | | | | |

| a întregului femur | | | | | | |

| (bilateral) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2. Rgr.: - femur | | X | | X | X | X |

| (AP-bilateral) | | | | | | |

| - coloana | | X | | X | X | X |

| vertebrală (LL) | | | | | | |

| - pumn şi mână | X | | | X | X | X |

| (pentru pacienţi cu| | | | | | |

| vârsta egală sau | | | | | | |

| sub 14 ani) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3. DEXA (de coloană| | X | | X | X | X |

| lombară şi de col | | | | | | |

| femural) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **5. Ecocardiografie** | | X | | X | X | |

| **inclusiv măsurarea** | | | | | | |

| **PSDV** | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Teste | X | | | X | X | X |

| bio-umorale\*\*\*) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Calitatea vieţii** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| SF-36 Health Survey| X | | | X | X | X |

| (sănătate la nivel | | | | | | |

| funcţional şi stare| | | | | | |

| de bine) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de **valoarea normală** corespunzătoare pacientului: pentru **ficat** = [Gr. pacientului (gr) x 2,5] / 100; pentru **splină** = [Gr. pacientului (gr) x 0,2] / 100.

\*\*) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de acelaşi medic specializat în această direcţie, cu încadrare în grade de severitate Terk şi stadii Dusseldorf.

\*\*\*) TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial în centrele judeţene nominalizate şi anual în Centrul Naţional de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalul de Urgenţă pentru Copii Cluj-Napoca.

**VI. Prescriptori:** medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, şi pediatrie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 42, cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA**

**I. Indicaţii**

**Elosulfase alfa** este indicat pentru tratamentul **mucopolizaharidozei tip IVA** (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienţii de orice vârstă.

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică şi cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic şi cu evoluţie progresivă.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă şi este cauzată de deficienţa enzimei lizozomale N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parţial degradaţi de tipul keratan-sulfat (KS) şi condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codanta (galns) se află pe braţul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

**II. Tratament**

**Alfa elosulfaza** o terapie de substituţie enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane galns şi este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicaţie anti-inflamatorie non-steroidiană şi tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuieşte enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipseşte la pacienţii cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studiilor clinice că tratamentul îmbunătăţeşte mersul şi scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.

Tratamentul cu elosufase alfa trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face faţă urgenţelor medicale.

**Doze**

Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână. Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).

Din cauza posibilelor reacţii de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.

**Populaţii speciale**

- Vârstnici (>/= 65 de ani)

Siguranţa şi eficacitatea elosulfase alfa la pacienţii cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite şi nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de dozare la aceşti pacienţi. Nu se cunoaşte dacă pacienţii vârstnici răspund diferit faţă de pacienţii tineri.

- Copii şi adolescenţi

Dozele la copii şi adolescenţi sunt la fel ca la adulţi. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Tabel 1.

**Mod de administrare:** doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienţilor care cântăresc mai puţin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcţie de toleranţă la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se creşte viteza la 6 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienţilor care cântăresc 25 kg sau mai mult trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. Atunci când este diluat în 250 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcţie de toleranţă, la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se creşte viteza la 12 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

**Tabelul 1: Volume şi viteze de perfuzie recomandate**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|Greutatea |Volumul |Pasul 1 |Pasul |Pasul |Pasul |Pasul |Pasul |Pasul |

|pacientului|total de|Viteza |2 |3 |4 |5 |6 |7 |

| (kg) |perfuzie|de |15 - |30 - |45 - |60 - |75 - |90+ |

| | (ml) |perfuzie|30 de |45 de |60 de |75 de |90 de |minute|

| | |iniţială|minute|minute|minute|minute|minute| (ml/ |

| | |0 - 15 | (ml/ | (ml/ | (ml/ | (ml/ | (ml/ | oră) |

| | |de | oră) | oră) | oră) | oră) | oră) | |

| | |minute | | | | | | |

| | |(ml/oră)| | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| **< 25** | 100 | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| **>/= 25** | 250 | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Anafilaxie şi reacţii alergice grave

S-au raportat anafilaxie şi reacţii alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător şi echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacţii, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind tratamentul de urgenţă. La pacienţii care au manifestat reacţii alergice în timpul perfuziei, este necesară precauţie la readministrare.

Reacţii legate de perfuzie

Reacţiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacţiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacţii alergice. Pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie. Gestionarea IR trebuie efectuată în funcţie de gradul de severitate al reacţiei şi să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei şi/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice şi/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacţie gravă trebuie efectuată cu precauţie şi monitorizare atentă de către medicul curant.

Compresia măduvei spinării/cervicale

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienţii care au primit elosulfase alfa, cât şi la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinenţă urinară şi a materiilor fecale) şi trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

Dietă cu restricţie de sodiu

Acest medicament conţine 8 mg sodiu per flacon şi se administrează în soluţie pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

Sorbitol

Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Pentru elosulfase alfa nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea elosulfase alfa în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

Date disponibile privind reproducţia la animale au evidenţiat excreţia de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaşte dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de aşteptat expunerea sistemică prin intermediul laptelui. Din cauza lipsei de date la oameni, elosulfase alfa trebuie administrat la femei care alăptează doar dacă se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial pentru copil.

Nu s-a observat afectarea fertilităţii în cadrul studiilor non-clinice cu alfa elosulfază.

**Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Elosulfase alfa are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat ameţeli în timpul perfuziilor; dacă ameţeala apare după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**Reacţii adverse**

Majoritatea reacţiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacţii adverse apărute după iniţierea perfuziei şi până la sfârşitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice şi au inclus anafilaxie, hipersensibilitate şi vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la >/= 10% dintre pacienţii trataţi cu Vimizim şi cu >/= 5% mai mult în comparaţie cu placebo) au fost dureri de cap, greaţă, vărsături, pirexie, frisoane şi dureri abdominale. IR au fost în general uşoare sau moderate, iar frecvenţa a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament şi au avut tendinţa de a avea loc mai puţin frecvent în timp.

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacţiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa.

Reacţiile adverse sunt definite în funcţie de frecvenţă astfel: foarte frecvente (>/= 1/10), frecvente (>/= 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (>/= 1/1000 şi < 1/100), rare (>/= 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

**Tabelul 2: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa MedDRA**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Clasificarea pe aparate,** | **MedDRA** | **Frecvenţa** |

| **sisteme şi organe** | **Termenul preferat** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări ale sistemului | Anafilaxie | Mai puţin |

| imunitar | | frecvent |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hipersensibilitate | Frecvent |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări ale sistemului nervos| Dureri de cap | Foarte frecvent|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ameţeli | Foarte frecvent|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări respiratorii, | Dispnee | Foarte frecvent|

| toracice şi mediastinale | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări gastro-intestinale | Diaree, vărsături,| Foarte frecvent|

| | dureri | |

| | orofaringiene, | |

| | dureri în | |

| | abdomenul | |

| | superior, dureri | |

| | abdominale, greaţă| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări musculo-scheletice şi| Mialgie | Frecvent |

| ale ţesutului conjunctiv | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Frisoane | Foarte frecvent|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări generale şi la | Pirexie | Foarte frecvent|

| nivelul locului de administrare| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**III. Prescriptori**

Medici pediatri, Medicină Internă sau Reumatologie în cazul pacienţilor adulţi, neurologi, genetica medicală din unităţile de specialitate prin care se derulează programul. Evaluare anuală a pacienţilor în Centrul de expertiză în boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA***

***I. Indicaţie***

***Terapia de substituţie enzimatică în tratamentul manifestărilor nonneurologice la pacienţi cu alfa-manozidoză uşoară până la moderată***

*Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic.*

*Alfa-manozidoza (AM) este o afecţiune progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare două copii identice ale mutaţiei genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.*

*În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutaţii ale genei MAN2B1 care afectează activitatea enzimei alfa-manozidază.*

*Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2 - 10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule şi organe, ducând la apariţia simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp şi pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienţii care suferă de AM.*

*Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinată fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.*

***II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa***

*În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme uşoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomaliile scheletice şi afectarea neurologică, în special miopatică.*

*Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.*

*Caracteristicile clinice observate la un individ (precum şi morbiditatea asociată, riscul de deces şi impactul asupra calităţii vieţii [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul şi contribuie la scăderea calităţii vieţii pacientului, dar şi la o predictibilitate redusă a evoluţiei bolii.*

***1. Principalele manifestări din alfa-manozidoză (AM) sunt:***

*- La nivel facial: unii pacienţi prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinţi spaţiaţi, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere*

*- Cognitiv: afectare a funcţiei intelectuale, retard în achiziţiile psiho-motorii*

*- La nivel cerebral: demielinizare şi hidrocefalie;*

*- Scăderea pragului de percepţie a durerii.*

*- La nivel musculo-scheletal şi articular: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale), reducerea funcţionalităţii articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcţiei motorii.*

*- Respirator: deteriorarea funcţiei pulmonare*

*- Imunodeficienţă şi infecţii*

*- Pierderea auzului*

*- Afectarea vederii*

*Cu timpul, unele dintre manifestările clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.*

*În final, cei mai mulţi pacienţi devin dependenţi de scaunul cu rotile şi nu vor fi niciodată independenţi social.*

*În formele uşoare şi moderate ale bolii, speranţa de viaţă e bună, mulţi pacienţi trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.*

***2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:***

*Cei mai mulţi pacienţi sunt diagnosticaţi în prima sau a doua decadă a vieţii, dar este posibilă şi diagnosticarea prenatală.*

*Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferenţial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.*

*Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:*

*-* ***Măsurarea oligozaharidelor (OZ):*** *niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser >/= 4 µmol/L au fost considerate ridicate.*

*-* ***Activitatea alfa-manozidazei*** *este evaluată în leucocite sau fibroblaşti (biopsie de piele). La pacienţii cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5 - 15% din activitatea normală. De menţionat cazurile în care, deşi nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urină sau ser precum şi pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.*

*-* ***Testele genetice*** *pentru detectarea mutaţiei homozygote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.*

*-* ***Algoritm de diagnostic*** *pentru alfa-manozidoză (adaptat local după Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):*

*- Pacienţi </= 10 ani*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/* ***(1)*** *Tulburări de auz şi/sau \*

*( întârziere de vorbire )*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

***|***

***Da***

***|***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ În plus, cel puţin două manifestări dintre: \*

*/ - Întârziere cognitivă \*

***\_\_\_\_****/****(2)*** *- Tulburări motorii/afectarea echilibrului \****\_\_\_\_***

***|*** *\ - Trăsături faciale specifice (pot fi mai /* ***|***

***|*** *\ puţin pregnante ca în MPS\*) /* ***|***

***Nu*** *\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/* ***Da***

***|******|***

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* ***|***

*|* ***(3)*** *Verificare continuă | |* ***(4)*** *Trimitere către |* ***|***

*| dacă apar semnele de | | un centru de genetică |* ***|***

*| alfa-manozidoză din |****--Da-->****| pentru confirmare |****<--------|***

*| chenarul 2 | | diagnostic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***|***

***Da***

***|***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***(5)*** *Iniţierea |*

*| tratamentului de către|*

*| medicul curant |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* MPS = mucopolizaharidoză*

*- Pacienţi > 10 ani*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Retard mental şi afectare \*

*/ motorie progresivă şi/sau \*

*/* ***(1)*** *manifestări psihice \*

*( (include evenimente )*

*\ psihotice acute) /*

*\ /*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

***|***

***Da***

***|***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Istoric de cel puţin două \*

*/ din următoarele: \*

*/ - Tulburări de auz \*

***\_\_\_\_****/* ***(2)*** *- Handicap intelectual \****\_\_\_\_\_\_\_\_***

***|*** *\ - Tulburări motorii/ataxie /* ***|***

***|*** *\ - Afectarea scheletului/boli /* ***|***

***Nu*** *\ articulare /* ***Da***

***|*** *\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/* ***|***

***|******|***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* ***|***

*|* ***(3)*** *Verificare continuă | |* ***(4)*** *Trimitere către |* ***|***

*| dacă apar semnele de | | un centru de genetică |* ***|***

*| alfa-manozidoză din |****--Da-->****| pentru confirmare |****<-----|***

*| chenarul 2 | | diagnostic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***|***

***Da***

***|***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***(5)*** *Iniţierea |*

*| tratamentului de către|*

*| medicul curant |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***3. Indicaţiile terapiei cu*** *velmanaza alfa* ***în AM:***

***Indicaţii terapeutice:*** *terapia de substituţie enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienţi cu alfa-manozidoză uşoară până la moderată.*

***4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:***

*-* ***ameliorarea simptomatologiei şi***

*-* ***prevenirea complicaţiilor tardive ale AM.***

***III. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienţii cu AM***

***Doze şi mod de administrare*** *Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituţie enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătăţii, care poate aborda TSE şi urgenţele medicale.*

***Doze.*** *Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numărul de flacoane care se utilizează trebuie calculat în funcţie de greutatea fiecărui pacient. Dacă numărul calculat de flacoane include o fracţie, acesta trebuie rotunjit la următorul număr întreg.*

***IV. Contraindicaţii***

*Reacţie alergică severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

***V. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA***

*1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.*

*2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau şoc anafilactic.*

*3. Complianţa scăzută la tratament.*

*4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluţiei.*

***VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu am la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA***

*Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament.*

*Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va rămâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulţi, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal şi articular, funcţie respiratorie, funcţie cognitivă, funcţie auditivă şi vizuală), a* ***valorii markerilor biochimici*** *la pacienţii care au început tratamentul cu* ***VELMANAZĂ ALFA****, precum şi* ***calitatea vieţii*** *acestora.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Evaluare*** *|* ***Obiective, criterii*** *|* ***Periodicitatea*** *|*

*| |* ***şi mijloace*** *|* ***evaluării,*** *|*

*| | |* ***Recomandări*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Generală | Activitatea enzimatică | Iniţial |*

*| | Genotip | Iniţial |*

*| | Anamneza | Iniţial |*

*| | Ex. clinic obiectiv | Iniţial, la fiecare |*

*| | (greutate, înălţime) | 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectare | Ecografie | Iniţial, la fiecare |*

*| musculo-scheletală:| musculo-scheletală | 6/12 luni |*

*| deformări | Radiografii osoase/RMN | Iniţial, şi la |*

*| articulare | osoasă (oase lungi, | fiecare 24 luni\* |*

*| (coxo-femurale, | bazin, coloana | |*

*| toracice, | vertebrală) | |*

*| vertebrale) şi | Mineralizarea osoasă | Iniţial, la fiecare |*

*| osoase, reducerea | osteodensitometrie (la | 6/12 luni |*

*| funcţionalităţii | copilul mai mare de 5 | |*

*| articulare, sindrom| ani) | |*

*| de tunel carpian, | RMN cerebral/coloana | Iniţial, la fiecare |*

*| tulburări ale | vertebrală şi | 24 luni\* |*

*| funcţiei motorii. | Viteza de conducere | Iniţial, şi la |*

*| | nervoasă | fiecare 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Funcţie | Testul de urcare a | Iniţial, la fiecare |*

*| respiratorie redusă| scărilor cu durată de | 6/12 luni |*

*| | trei minute şi testul de | |*

*| | mers cu durată de şase | |*

*| | minute | |*

*| | Determinarea saturaţiei | Iniţial, la fiecare |*

*| | de O2 | 6/12 luni |*

*| | Spirometrie | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectarea funcţiei | Evaluare psihologică | Iniţial, la fiecare |*

*| cognitive | | 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neurologică | Tulburări motorii, | |*

*| | ataxie. | |*

*| | Examen clinic | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6/12 luni |*

*| | RMN cerebral | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 24 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ORL | Hipoacuzie, acufene, | Iniţial, la fiecare |*

*| | vertij (da/nu) | 6/12 luni |*

*| | Audiograma/Potenţiale | Iniţial, la fiecare |*

*| | auditive evocate | 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Cardiologică | Scăderea capacităţii de | Iniţial, la fiecare |*

*| | efort | 6/12 luni |*

*| | EKG | |*

*| | Ecocardiograma | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6/12 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nefrologică | Alterarea funcţiei | Iniţial, la fiecare |*

*| | renale. | 6/12 luni |*

*| | Examen de urină, | Iniţial, la fiecare |*

*| | Urocultură, Creatinină | 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Digestivă | Hepato-splenomegalie, | |*

*| | Transaminaze (ALAT, ASAT)| Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6/12 luni |*

*| | Ecografie hepato-splenică| Iniţial, la fiecare |*

*| | (volum hepatosplenic) | 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematologică/ | Infecţii respiratorii | |*

*| Imunologică | recidivante/deficit imun | |*

*| | Hemo-leucograma | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6/12 luni |*

*| | Imunograma | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6/12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Oftalmologică | Acuitate vizuală, | Iniţial, la fiecare |*

*| | oftalmoscopie, ex. | 6/12 luni |*

*| | biomicroscopic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste specifice de | anticorpi IgG serici | La pacienţii la care|*

*| laborator | anti-velmanază alfa | simptomatologia nu |*

*| | | se ameliorează sub |*

*| | | tratament |*

*| | | (nonresponderi) |*

*| | Oligozaharide în ser/ | Măsurarea |*

*| | urină | oligozaharidelor în |*

*| | | ser este cea mai |*

*| | | importantă metodă de|*

*| | | evaluare a |*

*| | | eficacităţii |*

*| | | tratamentului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Durere/calitatea | Ameliorarea calităţii | Iniţial, la fiecare |*

*| vieţii | vieţii - examen clinic | 6 luni |*

*| | obiectiv | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Efecte adverse ale | Raportare la Agenţia | Monitorizare |*

*| terapiei | Naţională a | continuă |*

*| | medicamentului | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare*

***VII. PRESCRIPTORI***

*Medicii din specialităţile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie, hematologie pediatrică, psihiatrie, nefrologie din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 44, cod (A16AB17): DCI CERLIPONASUM ALFA**

**I. Indicaţii**

Terapia de substituţie enzimatică la pacienţii cu **lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2)**, afecţiune denumită şi **deficit de tripeptidil peptidază-1 (TPP1)**.

Persoanele afectate de boala LCN2 nu au enzima numită TPP1 sau au un nivel foarte scăzut al acestei enzime, ceea ce determină o acumulare de substanţe numite materiale de stocare lizozomală. La persoanele cu boala LCN2, aceste materiale se acumulează în anumite părţi ale corpului, în principal în creier.

Acest medicament înlocuieşte enzima lipsă, TPP1, ceea ce micşorează acumularea materialelor de stocare lizozomală. Acest medicament acţionează prin încetinirea evoluţiei bolii.

Fiecare flacon de conţine cerliponază alfa 150 mg în 5 ml de soluţie (30 mg/ml)

**II. Criterii de includere în tratament**

• Pacienţii care au un diagnostic de lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), confirmat în urma evaluării activităţii enzimei TPP1

• \* În Europa sunt clinici unde se tratează şi la scor 0 sau 1, decizia aparţinând medicului

• Există consimţământul scris al părintelui sau tutorelui legal şi acordul acestuia, dacă este cazul.

• Părintele sau aparţinătorul legal au capacitatea de a respecta cerinţele protocolului, în opinia medicului curant.

**III. Criterii de excludere:**

• Pacientul are o altă boală neurologică moştenită, de ex. alte forme de LCN sau convulsii fără legătură cu LCN2

• Pacientul are o altă boală neurologică care poate fi cauza declinului cognitiv (de exemplu, traume, meningită, hemoragie)

• Necesită suport de ventilaţie, cu excepţia suportului neinvaziv noaptea

• Are contraindicaţii pentru neurochirurgie (de exemplu boli cardiace congenitale, insuficienţă respiratorie severă sau anomalii de coagulare)

• Are contraindicaţii pentru RMN (de exemplu stimulator cardiac, fragment de metal sau cip în ochi, anevrism în creier)

• Pacientul are infecţii severe (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau meningită), administrarea tratamentului poate fi amânată

• Pacientul este predispus la complicaţii după administrarea de medicamente intraventriculare, inclusiv la pacienţii cu hidrocefalie sau şunturi ventriculare

• Are hipersensibilitate la oricare dintre componentele Cerliponasum alfa

• Are o afecţiune medicală sau o circumstanţă care, în opinia medicului curant, ar putea compromite capacitatea subiectului de a respecta protocolul terapeutic.

• Refuzul pacientului sau reprezentantului legal de a primi tratamentul cu Cerliponasum alfa.

**Precauţii speciale**

Vârsta mai mică de 2 ani. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani şi nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcţie de beneficiile şi riscurile fiecărui pacient, aşa cum sunt evaluate de către medic.

**IV. Tratament**

**Doze şi mod de administrare**

Cerliponasum alfa trebuie administrat doar de către un profesionist din domeniul sănătăţii cu cunoştinţe despre administrarea pe cale intracerebroventriculară, şi în cadrul unei unităţi medicale.

**Doze**

Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.

În cazul pacienţilor cu vârsta sub 2 ani, se recomandă doze mai mici, (a se consulta RCP produs)

Se recomandă ca în decurs de 30 până la 60 de minute înainte de iniţierea perfuziei, pacienţii să primească pre-tratament cu antihistaminice, însoţite sau nu de antipiretice.

Continuarea tratamentului pe termen lung trebuie să se producă în condiţiile unei evaluări clinice periodice, chiar dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile posibile pentru anumiţi pacienţi.

**Ajustări ale dozei**

Ar putea fi necesar să fie avute în vedere ajustări ale dozei în cazul pacienţilor care nu pot tolera perfuzia.

Doza poate fi redusă cu 50% şi/sau viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută la un ritm mai lent.

Dacă perfuzia este întreruptă din cauza unei reacţii de hipersensibilitate, aceasta trebuie reluată la aproximativ jumătate din ritmul iniţial al perfuziei la care s-a produs reacţia de hipersensibilitate.

Perfuzia trebuie întreruptă şi/sau ritmul perfuziei trebuie încetinit în cazul pacienţilor care, în opinia medicului care administrează tratamentul, prezintă o posibilă creştere a tensiunii intracraniene în timpul perfuziei, sugerată de simptome precum cefalee, greaţă, vărsături sau o stare mentală redusă. Aceste măsuri de precauţie sunt foarte importante în cazul pacienţilor cu vârste sub 3 ani.

**Copii şi adolescenţi**

Siguranţa şi eficacitatea cerliponaza alfa la copiii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani şi nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Dozele propuse pentru copiii sub 2 ani au fost estimate în funcţie de masa creierului.

Tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost iniţiat la copiii cu vârste cuprinse între 2 şi 8 ani în cadrul studiilor clinice. Sunt disponibile date limitate despre pacienţii cu vârste mai mari de 8 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcţie de beneficiile şi riscurile fiecărui pacient, aşa cum sunt evaluate de către medic.

Dozele se stabilesc în funcţie de vârsta pacienţilor la momentul tratamentului şi trebuie ajustate în mod corespunzător (vezi Tabel 1).

**Tabel 1: Doza şi volumul de Cerliponasum alfa**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Grupe de vârstă** | **Doza totală** | **Volumul soluţiei de** |

| | **administrată o dată la**| **cerliponază alfa** |

| | **interval de două** | **(ml)** |

| | **săptămâni** | |

| | **(mg)** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| între momentul | 100 | 3,3 |

| naşterii şi < 6 luni | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| între 6 luni şi < 1 an| 150 | 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| între 1 an şi < 2 ani | 200 (primele 4 doze) | 6,7 (primele 4 doze)|

| | 300 (dozele următoare)| 10 (dozele |

| | | următoare) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| peste 2 ani | 300 | 10 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Mod de administrare**

Utilizare intracerebroventriculară.

**Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului**

O tehnică aseptică trebuie respectată cu stricteţe în timpul pregătirii şi administrării.

Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare trebuie administrate exclusiv pe cale intracerebroventriculară.

Fiecare flacon de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare este conceput ca un produs de unică folosinţă.

Cerliponasum alfa se administrează în lichidul cefalorahidian (LCR) sub formă de perfuzie, prin intermediul unui rezervor şi unui cateter implantat chirurgical (dispozitiv de acces intracerebroventricular).

Dispozitivul de acces intracerebroventricular ar trebui să fie implantat înainte de administrarea primei perfuzii. Dispozitivul de acces intracerebroventricular implantat ar trebui să fie adecvat pentru a asigura accesul la ventriculele cerebrale în scopul administrării terapeutice.

După administrarea perfuziei de Cerliponasum alfa, trebuie utilizată o cantitate calculată de soluţie de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluţiei de Cerliponasum alfa şi pentru menţinerea permeabilităţii dispozitivului de acces intracerebroventricular. Flacoanele de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare trebuie decongelate înainte de administrare. Ritmul de administrare a perfuziei pentru Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare este de 2,5 ml/oră. Timpul total de administrare a perfuziei, incluzând Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare necesară, este de aproximativ 2 până la 4,5 ore, în funcţie de doză şi de volumul administrat.

**Administrarea perfuziei intracerebroventriculare cu Cerliponasum alfa**

Administraţi Cerliponasum alfa **înainte de** soluţia de spălare.

**1.** Marcaţi linia de perfuzie cu eticheta "Exclusiv pentru perfuzie intracerebroventriculară".

**2.** Ataşaţi seringa care conţine Cerliponasum alfa la linia de extensie, dacă se utilizează o linie de extensie; în caz contrar, conectaţi seringa la setul de perfuzie. Setul de perfuzie trebuie să fie echipat cu un filtru de linie de 0,2 µm. Vezi Figura 1.

**3.** Amorsaţi componentele perfuziei cu Cerliponasum alfa.

**4.** Inspectaţi scalpul pentru semne de scurgeri sau blocare a dispozitivului de acces intracerebroventricular şi pentru posibile infecţii. Nu administraţi Cerliponasum alfa în cazul în care există semne sau simptome de scurgeri ale dispozitivului de acces intracerebroventricular, probleme cu acesta sau infecţii cauzate de acesta (**vezi Contraindicaţii şi Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

**5.** Pregătiţi scalpul pentru perfuzia intracerebroventriculară, utilizând o tehnică aseptică conformă cu standardul terapeutic al instituţiei respective.

**6.** Introduceţi acul portului de perfuzare în dispozitivul de acces intracerebroventricular.

**7.** Conectaţi o seringă sterilă goală separată (nu mai mare de 3 ml) la acul portului de perfuzare. Extrageţi 0,5 ml până la 1 ml de LCR pentru a verifica permeabilitatea dispozitivului de acces intracerebroventricular. • **Nu retrageţi LCR înapoi în dispozitivul de acces intracerebroventricular**. Probele de LCR trebuie trimise ca procedură de rutină pentru monitorizarea infecţiilor (vezi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

**8.** Ataşaţi setul de perfuzie la acul portului de perfuzare (vezi Figura 1). • Securizaţi componentele conform standardului terapeutic al instituţiei.

**9.** Aşezaţi seringa care conţine Cerliponasum alfa în pompa de seringă şi programaţi pompa să funcţioneze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programaţi alarma pompei să se declanşeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare şi volum. Pentru detalii, consultaţi manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

**A nu se administra ca bolus sau manual.**

**10.** Iniţiaţi perfuzia cu Cerliponasum alfa la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

**11.** Inspectaţi periodic sistemul de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

**12.** Verificaţi ca seringa cu "Cerliponasum alfa" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detaşaţi şi îndepărtaţi seringa goală de pompă şi deconectaţi-o de tubulatură. Eliminaţi seringa goală în conformitate cu cerinţele locale.

Linie de extensie

Set de perfuzie cu filtru de linie de 0,2 µm

Acul portului de perfuzare

Rezervor

Cateter

Dispozitiv de acces intracerebroventricular

Pompă de seringă

EXCLUSIV PENTRU PERFUZIE intracerebroventriculară

Seringă

**Figura 1: Montarea sistemului de perfuzare**

Figura 1Lex: Figura 1

**Perfuzie intracerebroventriculară cu soluţia de spălare**

Administraţi soluţia de spălare furnizată **după** finalizarea perfuziei cu Cerliponasum alfa.

1. Ataşaţi la componentele perfuziei seringa care conţine volumul calculat de soluţie de spălare.

2. Aşezaţi seringa care conţine soluţia de spălare în pompa de seringă şi programaţi pompa să funcţioneze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programaţi alarma pompei să se declanşeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare şi volum. Pentru detalii, consultaţi manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

**A nu se administra ca bolus sau manual.**

3. Iniţiaţi perfuzia cu soluţia de spălare la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

4. Inspectaţi periodic componentele sistemului de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

5. Verificaţi ca seringa cu "soluţie de spălare" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detaşaţi şi îndepărtaţi seringa goală de pompă şi deconectaţi-o de linia de perfuzie.

6. Îndepărtaţi acul portului de perfuzare. Aplicaţi o uşoară presiune şi un bandaj la locul administrării perfuziei, conform standardului terapeutic al instituţiei.

7. Eliminaţi componentele sistemului de perfuzie, acele, soluţiile nefolosite şi alte materiale reziduale în conformitate cu cerinţele locale.

**Contraindicaţii**

Reacţie anafilactică, care poate pune viaţa în pericol, la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii Cerliponasum alfa, dacă încercarea de reluare a administrării nu reuşeşte (vezi

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

Pacienţi cu LCN2 cu şunt ventriculo-peritoneal.

Cerliponasum alfa nu trebuie administrat în măsura în care există semne de scurgere acută la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular, dispozitivul este defect sau apare o infecţie asociată dispozitivului (vezi **Doze şi mod de administrare** şi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Complicaţii asociate cu dispozitivul

La pacienţii trataţi cu Cerliponasum alfa au fost observate cazuri de apariţie a unor infecţii asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, inclusiv infecţii subclinice şi meningită. Meningita poate să prezinte următoarele simptome: febră, cefalee, rigiditate la nivelul gâtului, fotosensibilitate, greaţă, vărsături şi modificări ale stării mentale. Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit. În studiile clinice, au fost administrate antibiotice, dispozitivul de acces intracerebroventricular a fost înlocuit, iar tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost continuat.

Înainte de fiecare perfuzie, profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să verifice integritatea pielii la nivelul scalpului pentru a se asigura că dispozitivul de acces intracerebroventricular nu este compromis. Printre semnele frecvente ale scurgerilor la nivelul dispozitivului şi ale funcţionării incorecte a dispozitivului se numără inflamare, eritem la nivelul scalpului, extravazarea lichidului sau o protuberanţă pe scalp în jurul sau deasupra dispozitivului de acces intracerebroventricular. Totuşi, aceste semne pot să apară şi în contextul infecţiilor asociate cu dispozitivul.

Locul administrării perfuziei trebuie examinat şi permeabilitatea dispozitivului trebuie verificată pentru a se depista dacă există scurgeri la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular şi/sau dacă acest dispozitiv funcţionează incorect, înainte de iniţierea perfuziei cu Cerliponasum alfa (vezi **Doze şi mod de administrare** şi **Contraindicaţii**). Semnele şi simptomele infecţiilor asociate cu dispozitivul pot să nu fie evidente, fapt pentru care probe de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit. Pentru confirmarea integrităţii dispozitivului, ar putea fi necesară consultarea cu un medic neurochirurg. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care dispozitivul nu mai funcţionează corect şi poate fi necesară înlocuirea dispozitivului de acces înainte de administrarea perfuziilor următoare.

După perioade îndelungate de utilizare apare degradarea materialelor rezervorului dispozitivului de acces intracerebroventricular, în conformitate cu rezultatele preliminare ale testelor realizate în laborator şi conform observaţiilor din studiile clinice, la aproximativ 4 ani de utilizare.

Înlocuirea dispozitivelor de acces trebuie avută în vedere înainte de sfârşitul perioadei de 4 ani de administrare regulată a Cerliponasum alfa şi, în orice caz, trebuie să se garanteze întotdeauna că dispozitivul de acces intracerebroventricular se utilizează în conformitate cu prevederile producătorului dispozitivului medical respectiv.

În cazul în care apar complicaţii asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, consultaţi recomandările producătorului pentru mai multe instrucţiuni.

Se impune prudenţă în cazul pacienţilor predispuşi la complicaţii în urma administrării medicamentului intracerebroventricular, inclusiv pacienţii cu hidrocefalie obstructivă.

**V. Monitorizarea tratamentului**

**Monitorizare clinică şi paraclinică**

Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de iniţierea perfuziei, periodic pe parcursul administrării perfuziei şi după terminarea perfuziei, în cadrul unei unităţi de asistenţă medicală. După terminarea perfuziei, starea pacientului trebuie evaluată clinic şi ar putea fi necesară menţinerea sub observaţie pentru perioade mai îndelungate de timp dacă este clinic indicat, în special în cazul pacienţilor cu vârsta sub 3 ani. Monitorizarea prin electrocardiogramă (ECG) în perioada administrării perfuziei trebuie realizată în cazul pacienţilor cu antecedente de bradicardie, tulburare de conducere sau cu o afecţiune cardiacă structurală, deoarece unii pacienţi cu LCN2 ar putea dezvolta tulburări de conducere sau boli cardiace. La pacienţii cardiaci obişnuiţi, este necesar să se efectueze evaluări periodice prin ECG în 12 derivaţii o dată la 6 luni. Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit (vezi **Doze şi mod de administrare**).

Tabel 2: Scala de evaluare clinică a LCN2

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Domeniul** | **Scorul** | **Evaluarea** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Funcţia | 3 | În mare parte mers obişnuit. Fără ataxie |

| motorie | | proeminentă, fără căderi patologice. |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 2 | Mers independent, definit prin capacitatea de a |

| | | merge fără sprijin timp de 10 paşi. Va manifesta|

| | | instabilitate evidentă şi poate avea căderi |

| | | intermitente. |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 1 | Necesită ajutor din exterior pentru a merge, sau|

| | | poate doar să se târască. |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 0 | Nu mai poate să meargă sau să se târască. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Funcţia | 3 | În aparenţă limbaj normal. Inteligibil şi în |

| de limbaj| | mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă |

| | | încă niciun declin. |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 2 | Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele|

| | | cuvinte inteligibile, poate forma propoziţii |

| | | scurte pentru a transmite înţelesuri, solicitări|

| | | sau nevoi. Acest scor semnifică un declin faţă |

| | | de un nivel anterior de abilitate (de la nivelul|

| | | maxim individual atins de copil). |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 1 | Dificil de înţeles. Puţine cuvinte inteligibile.|

| |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 0 | Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Copii şi adolescenţi**

În momentul iniţierii tratamentului, nu au existat în studiile clinice pacienţi cu o evoluţie avansată a bolii şi nu sunt disponibile date clinice în cazul copiilor cu vârste < 2 ani. Pacienţii cu o afecţiune LCN2 avansată şi nou născuţii ar putea prezenta o integritate diminuată a barierei hematoencefalice. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri potenţial crescute la medicament asupra sistemului periferic.

**Reacţie anafilactică**

Nu au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică în urma utilizării Cerliponasum alfa în studiile clinice; cu toate acestea, riscul de reacţie anafilactică nu poate fi exclus. Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să aibă în vedere următoarele simptome posibile ale unei reacţii anafilactice: urticarie generalizată, prurit sau congestionare, inflamarea buzelor, a limbii şi/sau a uvulei, dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie, hipotonie, sincopă sau incontinenţă. Ca măsură de precauţie, în timpul administrării trebuie să existe un suport medical corespunzător în apropiere, pregătit pentru utilizare. Dacă se produce o reacţie anafilactică, este necesar să se acţioneze cu prudenţă în momentul reluării administrării.

**Conţinutul de sodiu**

Acest medicament conţine 44 mg de sodiu per flacon de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienţilor cu un aport de sodiu controlat în regimul alimentar.

**Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Cerliponaza alfa este o proteină umană recombinantă, iar expunerea sistemică este limitată datorită administrării pe cale intracerebroventriculară, prin urmare este puţin probabil să se producă interacţiuni între cerliponaza alfa şi medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450.

**Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Nu există date disponibile referitoare la utilizarea Cerliponasum alfa la femeile gravide. În timpul tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu cerliponază alfa, nici la animale nici la om.

**Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii privind efectul Cerliponasum alfa asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**VI. Întreruperea tratamentului**

• În cazul în care apar reacţii alergice care pot pune viaţa în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, iar reacţiile continuă să apară atunci când se administrează din nou cerliponază alfa.

• Dacă pacientul are un dispozitiv implantat pentru drenarea lichidului acumulat în exces în zona creierului.

• Dacă pacientul prezintă la momentul administrării semne ale unei infecţii asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Se poate decide continuarea tratamentului după rezolvarea infecţiei sau problemelor asociate cu dispozitivul.

**Reacţii adverse posibile**

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră

- vărsături

- stare de iritabilitate

- convulsii (crize)

- reacţii în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, precum urticarie, mâncărimi sau congestionare, umflarea buzelor, a limbii şi/sau a gâtului, scurtarea respiraţiei, răguşeală, învineţirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leşin sau incontinenţă

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecţii bacteriene asociate cu dispozitivul

- încetinirea bătăilor inimii

- dispozitivul nu funcţionează în mod corect din cauza unui blocaj detectat în timpul pregătirii pentru infuzie

Frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată după datele disponibile)

- dispozitivul este dislocat şi nu funcţionează în mod corect în timpul pregătirii pentru infuzie

- inflamare a creierului din cauza unei infecţii asociate cu dispozitivul

**Acest medicament poate cauza şi alte reacţii adverse:**

Reacţii adverse foarte frecvente:

- durere de cap

- nivel crescut sau scăzut al proteinelor în lichidul din jurul creierului

- rezultate anormale ale activităţii electrice a inimii (ECG)

- celule mărite în lichidul spinal, detectate prin monitorizarea de laborator

- infecţii ale nasului sau gâtului (răceală)

- probleme cu acul (acul de perfuzie cade din dispozitivul implantat)

Reacţii adverse frecvente:

- durere

- erupţie trecătoare pe piele

- urticarie

- "căderea în faţă" a capului (astfel că bărbia aproape că atinge pieptul)

- durere de stomac

- scurgeri ale dispozitivului

- vezicule apărute în gură sau pe limbă

- umflarea sau înroşirea pleoapelor şi a albului ochilor

- stare de nervozitate

- tulburare la stomac sau în intestine

**Raportarea reacţiilor adverse**

Este necesară raportarea oricărei reacţii adverse, inclusive reacţii adverse nemenţionate în acest protocol.

Reacţiile adverse se raportează direct prin intermediul sistemului naţional de raportare.

**VII. Prescriptori**

Medici specialişti în neurologie pediatrică din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 45, cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE**

**I. Indicaţii terapeutice**

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază (CPS1), ornithin-transcarbamilază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază 1 (ARG1), N-acetilglutamat-sintază (NAGS) asociată cu deficitul în N-acetil-glutamat (NAG), activator esenţial al CPS1 şi al transportorului mitocondrial de ornitină/citrulină (ORNT1).

**Doze şi mod de administrare**

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

• 450 - 600 mg/kg/zi la copii cu greutate sub 20 kg.

• 9,9 - 13,0 g/m2/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenţi şi adulţi.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării.

**II. Criterii de tratament**

**Diagnosticul unei** tulburări a ciclului ureic are drept criteriu esenţial hiperamoniemia.

Diagnosticul acestor deficienţe este suspectat clinic la nou născut, după introducerea alimentaţiei proteice şi se manifestă prin refuzul alimentaţiei, vărsături, tahipnee, letargie, convulsii, comă. La sugar şi copilul mic, manifestările clinice obişnuite sunt: vărsăturile, confuzia mentală, ataxia, agitaţia, iritabilitatea, alternând cu perioade de lentoare, letargie, somnolenţă, comă. Diagnosticul clinic este susţinut de testarea aminoacizilor plasmatici şi urinari. Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică moleculară (punerea în evidenţă a mutaţiei specifice fiecărei deficienţe).

Tratamentul este indicat în toate formele cu debut neonatal (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viaţă) şi, de asemenea, la pacienţii cu debut tardiv al bolii (deficit enzimatic parţial, manifestat după prima lună de viaţă).

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat în echipă multidisciplinară (neonatolog, genetician, pediatru, neurolog, biochimist, farmacist, nutriţionist).

Utilizarea Natrii Phenylbutyrate sub formă de comprimate este indicată la adulţii şi la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate şi pentru pacienţii cu disfagie.

**III. Monitorizare terapeutică:** concentraţiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esenţiali (în special aminoacizi cu lanţ ramificat), carnitină şi proteine serice trebuie menţinute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menţinută la niveluri mai mici de 1000 µmol/l.

Abordarea terapeutică nutriţională: tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conţinut redus de proteine şi în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esenţiali şi de carnitină.

La pacienţii diagnosticaţi cu deficit neonatal de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m2/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m2/zi este necesară la pacienţii diagnosticaţi cu deficit de ASS sau ASL.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantităţi egale şi administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate trebuie administrate cu cantităţi mari de apă.

În timpul tratamentului se vor urmări atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale şi fosfatului.

- creşteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului şi sodiului.

- creştere ponderală.

**IV. Contraindicaţii**

- Sarcina.

- Alăptarea.

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienţii cu disfagie datorită riscului potenţial de ulceraţie esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conţine 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenţi cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecinţă Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sau insuficienţă renală gravă, şi în stările clinice în care apar retenţie de sodiu şi edeme.

Deoarece metabolismul şi excreţia fenilbutiratului de sodiu se desfăşoară la nivelul ficatului şi rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreţia renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienţi, chiar şi în timpul terapiei.

Natrii Phenylbutyrate nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgenţă medicală.

**VI. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreţia renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol şi valproat.

Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentraţiile amoniacului plasmatic.

Se recomandă controlul mai frecvent al concentraţiilor plasmatice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

**VII. Reacţii adverse**

Tulburări hematologice şi limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puţin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetenţă

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee

Tulburări cardiace

Frecvente: edem

Mai puţin frecvente: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greaţă, constipaţie, disgeuzie

Mai puţin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Frecvente: erupţii cutanate, mirosul anormal al pielii

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Frecvente: acidoza tubulară renală

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Foarte frecvente: amenoree, menstruaţie neregulată

**VIII. Durata tratamentului**

Tratamentul cronic cu fenilbutirat de sodiu trebuie administrat toată viaţa (sau până la realizarea transplantului de ficat).

Întreruperea tratamentului se face numai în situaţia în care apar reacţii adverse severe.

**IX. Prescriptori:** medicii din specialitatea endocrinologie şi pediatrie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 46, cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM**

**I. Definiţie**

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

**1.** tip 1;

**2.** tip 2 (forma acută neuronopată);

**3.** tip 3 (forma cronică neuronopată).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

Tratamentul specific al bolii Gaucher include terapia de substituţie enzimatică (TSE) şi terapia de reducere a substratului (TRS) şi este necesar toată viaţa. În ţara noastră, sunt disponibile în prezent două medicamente încadrate în prima categorie TSE (Imiglucerasum şi Velaglucerase) care se administrează intravenos şi alte două din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat şi Miglustatum), care se administrează per oral.

Tratamentul de substituţie enzimatică constituie opţiunea standard pentru pacienţii care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netrataţi anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienţi cu vârsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1, forma uşoară sau medie care nu pot fi suspuşi terapiei de substituţie enzimatică (au contraindicaţii la TSE). În această situaţie Miglustatum trebuie evaluat comparativ (din punct de vedere al raportului beneficii vs. riscul efectelor adverse) cu Eliglustat (celălalt medicament din categoria TRS, disponibil în România), decizând în consecinţă. Înainte de iniţierea tratamentului pacienţii trebuie reevaluaţi conform tabelului nr. 1.

**Tabelul 1**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Ex. Bioumorale |Evaluarea | Evaluarea | Ex. | Calitatea |

| |organomegaliei| bolii | Cardio- | Vieţii |

| |\*\*) | osoase | Pulmonare | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|- Hemoleucogramă:|1. Volumul |1. IRM\*\*\*) |1. ECG |SF-36 |

|Hemoglobina |splinei |(secţiuni |2. Rx. |Health |

|Nr. Trombocite |(IRM/CT |coronale; |toracic |Survey |

|Leucocite |volumetric) |T1 şi T2) a|3. Eco- |(Raportarea|

|- Markeri |2. Volumul |întregului |cardiografie|pacientului|

|Biochimici\*) |hepatic |femur |(Gradientul |- nivel de |

|Chitotriozidaza |(IRM/CT |(bilateral)|la nivel de |sănătate la|

|(sau: lyso GL-1; |volumetric) |2. Rgr. |tricuspidă -|nivel |

|CCL18; etc.\*1) | |- femur |PSDV-) |funcţional |

|ACE | |(AP - |pentru |şi stare de|

|Fosfataza acidă | |bilateral) |pacienţi cu |bine) |

|tartrat | |- coloană |vârsta mai | |

|rezistentă | |vertebrală |mare de 18 | |

|- Analiza | |(LL) |ani. | |

|mutaţiilor | |3. DEXA (de| | |

|- Teste hepatice | |coloana | | |

|AST/ALT | |lombară şi | | |

|bilirubina | |de col | | |

|(directă şi | |femural | | |

|indirectă) | |bilateral) | | |

|gamma GT | | | | |

|colinesteraza | | | | |

|timp de | | | | |

|protrombină | | | | |

|proteine totale | | | | |

|albumina | | | | |

|- Evaluări | | | | |

|metabolice: | | | | |

|Colesterol (T, | | | | |

|HDL, LDL) | | | | |

|Glicemie; HbA1C | | | | |

|Calciu; Fosfor; | | | | |

|Fosfataza | | | | |

|alcalină; | | | | |

|Sideremia; | | | | |

|feritină | | | | |

|- Teste | | | | |

|opţionale: | | | | |

|imunoglobuline | | | | |

|cantitativ | | | | |

|capacitate totală| | | | |

|de legare a Fe, | | | | |

|Vit. B12 | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Evaluare la stabilirea diagnosticului**

\*1 markeri sensibili ai activităţii bolii

\*) unul dintre cele trei teste

\*\*) organomegalia se va exprima atât în cm3 cât şi în multiplu faţă de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5] / 100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2] / 100

\*\*\*) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

**II. Criterii de includere în tratament**

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustatum numai pacienţii adulţi cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, uşoară sau moderată şi nu pot fi supuşi terapiei de substituţie enzimatică (au contraindicaţii):

**1.** Creştere viscerală:

a) Splenomegalie: </= 5 MN\*) (forma uşoară); > 5 → </= 15 MN\*) (forma medie)

b) Hepatomegalie: </= 1,25 MN\*) (forma uşoară); > 1,25 → </= cu 2,5 MN\*) (forma medie)

\*) Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicaţia menţionată sub tabele.

**2.** Citopenie:

a) Hb scăzută (anemie datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze) - < 12 g/dl → >/= 10 g/dl (forme uşoare); < 10 g/dl → >/= 9 g/dl (forme medii)

b) Trombocite < 150000/mmc → >/= 120000/mmc (forme uşoare); < 120000/mmc → >/= 60000/mmc (forme medii)

**3.** Boală osoasă uşoară/moderată definită prin: dureri osoase (dacă se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulară.

**III. Criterii de excludere a pacienţilor**

1. Hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

2. Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min şi 1,73 m2)

3. Insuficienţă hepatică

4. Sarcină şi alăptare

**IV. Schema terapeutică**

Tratamentul de substituţie enzimatică constituie opţiunea standard pentru care pacienţii care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netrataţi anterior. Pacienţii care au contraindicaţii la terapia de substituţie enzimatică sau la care terapia de substituţie enzimatică nu a demonstrat îmbunătăţirea statusul clinic pot fi trataţi cu Miglustatum în doze de 100 mg de trei ori pe zi.

La unii pacienţi poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei şi la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50 - 70 ml/minut şi 1,73 m2, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienţii cu un clearance al creatininei ajustat la 30 - 50 ml/minut şi 1,73 m2 administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi.

**V. Monitorizarea pacienţilor**

Intervalele monitorizarea a pacienţilor cu boală Gaucher tip I uşoară sau moderată se vor efectua conform tabelului nr. II se vor avea în vedere următoarele obiective:

**1.** Anemia:

• hemoglobina trebuie să crească:

- >/= 11 g/dl (la femei);

- >/= 12 g/dl (la bărbaţi)

**2.** Trombocitopenia:

• fără sindrom hemoragipar spontan;

• trombocitele trebuie să crească:

- de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);

- la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)

**3.** Hepatomegalia

• obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N\*1)

**4.** Splenomegalia

• obţinerea unui volum splenic </= 2 - 8 x N\*2)

**5.** Dureri osoase

• absente

**6.** Crize osoase

• absente

**7.** Ameliorare netă a calităţii vieţii

Notă:

**\*1)** multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 2,5] / 100

**\*2)** multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2] / 100

**Tabelul II**

**Evaluare în cursul monitorizării**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Parametru |La | La fiecare|

| |fiecare| 12 - 24 |

| |6 luni | luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemoleucograma | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hb | X | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nr. Trombocite | X | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Markeri biochimici Chitotriozidaza (sau: lyso | | X (oricare|

| GL-1; CCL18; etc.\*1) ACE Fosfataza acidă tartrat| | din teste)|

| rezistentă | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Evaluarea organomegaliei\*) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Volumul Splenic (IRM/CT volumetric) | | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric) | | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Evaluarea bolii osoase | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. IRM\*\*) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a | | X |

| întregului femur (bilateral) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2. Rgr.: | | X |

| - femur (AP-bilateral) | | X |

| - coloana vertebrală (LL) | | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3. DEXA (de coloana lombară şi de col femural) | | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV | | X |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Teste bio-umorale\*\*\*) | X | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Calitatea vieţii | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| SF-36 Health Survey (sănătate la nivel | | X |

| funcţional şi stare de bine) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*1 markeri sensibili ai activităţii bolii

\*) organomegalia se va exprima atât în cm3 cât şi în multiplu faţă de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5] / 100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr) x 0,2] / 100

\*\*) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

\*\*\*) A se vedea în tabelul nr. I

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**1.** Eventualele efecte adverse ale terapiei care împiedică pacientul să continue tratamentul:

- diaree (raportată la 80% dintre pacienţi), flatulenţă şi dureri abdominale.

- tremor (raportat la 37% dintre pacienţi)

- scădere în greutate (raportată la 8% dintre pacienţi).

**2.** Evoluţie nefavorabilă a bolii sub tratament

**3.** Lipsa de complianţă la tratament.

În situaţia întreruperii tratamentului cu Miglustatum se va avea în vedere tratamentul cu Eligustat.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

**NOTĂ:**

Monitorizarea pacienţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicala II - din Cluj.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47, cod (A16AX07): DCI PLERIXAFOR**

**Indicaţie**

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creşterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienţii cu limfom şi mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

**Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Doza recomandată** de plerixafor este de 0,24 mg/kg şi zi. Trebuie administrată prin injecţie subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de iniţierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creşterea expunerii odată cu creşterea greutăţii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depăşească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2 - 4 (şi până la 7) zile consecutive.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

• Efecte hematologice

- **Hiperleucocitoză**

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF creşte numărul de leucocite circulante, precum şi populaţiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienţii cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste 50 x 109/l trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- **Trombocitopenie**

Trombocitopenia este o complicaţie cunoscută a aferezei şi a fost observată la pacienţii trataţi cu plerixafor.

Numărul de plachete trebuie monitorizat la toţi pacienţii trataţi şi supuşi aferezei.

• Reacţii alergice

Plerixafor a fost mai puţin frecvent asociat cu potenţiale reacţii sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacţie periorbitară, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan.

Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

• Reacţii vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacţii vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică şi/sau sincopă.

Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

• Splenomegalie

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariţiei foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi şi/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrităţii splinei.

• Sodiu

Mozobil conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conţine sodiu".

**Criterii de excludere din tratament**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**Prescriptori:** medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 48, cod (A16AX07S): DCI SAPROPTERINUM**

**Criterii de includere:**

- Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.

- Pacienţi adulţi, adolescent şi copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.

**TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)**

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum şi a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentraţiei plasmatice de fenilalanină şi echilibrul nutriţional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecţiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

**FCU**

Doza de iniţiere a tratamentului cu sapropterină la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 şi 20 mg/kg/zi, pentru a obţine şi menţine concentraţiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

**Deficitul de BH4**

Doza de iniţiere a tratamentului la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg şi zi.

**Ajustarea dozei**

Doza zilnică calculată pe baza greutăţii corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100.

De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Concentraţiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de iniţiere recomandată şi săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere >/= 30% a concentraţiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentraţiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienţii care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie consideraţi ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentraţiilor plasmatice de fenilalanină şi tirozină, a aportului nutriţional şi a dezvoltării psihomotorii).

**Criterii de excludere**

- non-responsivi

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Prescriptori:** medici din specialitatea diabet, nutriţie şi boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 49, cod (A16AX10): DCI ELIGLUSTAT**

**Indicaţii: tratamentul de lungă durată la pacienţii adulţi (>/= 18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Diagnosticul specific de boală Gaucher se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

**A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT**

**Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglustat pacienţii adulţi (>/= 18 ani) cu diagnostic** documentat **(specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienţii care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

**1.** Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

**2.** Citopenie severă:

a) Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b) Trombocite < 60.000/mmc sau

c) Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

**3.** Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienţii care au primit anterior tratament specific de substituţie enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

**1.** Creştere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă

**2.** Citopenie:

a) Hb: normal sau scăzută < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)

c) Neutropenie (< 500/mmc): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecţie (absentă sau prezentă)

**3.** Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

Iniţierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de iniţierea tratamentului cu eliglustat, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

**B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER**

**Doze**

• La metabolizatorii intermediari (MI) şi la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată de două ori pe zi.

• La metabolizatorii lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

**Contraindicaţii:**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Pacienţi care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A şi pacienţi care sunt metabolizatori lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situaţii determină concentraţii plasmatice semnificativ crescute de eliglustat.

**Atenţionări speciale:**

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) şi metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

3. Pacienţi cu insuficienţă renală. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

4. Pacienţi vârstnici (>/= 65 ani). În studiile clinice au fost înrolaţi un număr limitat de pacienţi cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu s-au observat diferenţe semnificative între profilurile de eficacitate şi siguranţă ale pacienţilor vârstnici şi ale pacienţilor tineri.

5. Pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglustat la pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează că eliglustatul poate provoca prelungirea uşoară a intervalelor pe ECG la concentraţii plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglustat trebuie evitată la pacienţii cu afecţiuni cardiace (insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit şi în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) şi clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina şi alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglustat în cursul sarcinii şi al alăptării.

**C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENŢII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT**

Anumiţi pacienţi netrataţi anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puţin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La aceşti pacienţi, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienţii cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituţie enzimatică la eliglustat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcţie de toţi parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii.

Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituţie enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

**Reacţii adverse**

Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare şi tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacţie adversă la eliglustat este diareea. Reacţia adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

**D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:**

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, necesitatea utilizării unor medicaţii concomitente contraindicate

**Prescriptori:** Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM***

*Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbaţii şi femeile.*

*Mutaţiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele şi ţesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea şi mortalitatea asociate cu boala Fabry.*

*Anumite mutaţii ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.*

***I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat***

*În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme uşoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eşecul organic. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pot pune viaţa în pericol.*

***1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:***

*-* ***Renale:*** *proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);*

*-* ***Cardiace:*** *cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;*

*-* ***Neurologice:*** *acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;*

*-* ***Gastrointestinale:*** *crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;*

*-* ***ORL:*** *hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij*

*-* ***Pulmonare:*** *tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;*

*-* ***Cutanate:*** *angiokeratoame;*

*-* ***Oculare:*** *opacităţi corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;*

*-* ***Osoase:*** *osteopenie, osteoporoză.*

***2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:***

*Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutaţiilor. O menţiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor în vederea precizării stării de purtător.*

*-* ***subiecţi de sex masculin:*** *nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.*

*-* ***subiecţi de sex feminin:*** *nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.*

***Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").***

***II. Indicaţiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):***

*Migalastatul este un şaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv şi reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutaţii sensibile.*

*Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic şi uşurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabileşte activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 şi a substraturilor asociate.*

***Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulţilor şi adolescenţilor în vârstă de cel puţin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) şi care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").***

*Mutaţiile genei GLA sensibile şi non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutaţiile genei GLA sunt disponibile şi furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.*

*Modificările menţionate privind nucleotidele reprezintă modificări potenţiale ale secvenţei ADN, care determină mutaţia la nivelul aminoacizilor. Mutaţia la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenţei proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilităţii la tratament:*

*• Dacă o dublă mutaţie este prezentă în acelaşi cromozom (la bărbaţi şi femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutaţie este înscrisă ca menţiune separată;*

*• Dacă o dublă mutaţie este prezentă în doi cromozomi diferiţi (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutaţiile individuale este sensibilă.*

***III. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):***

*•* ***ameliorarea simptomatologiei şi***

*•* ***prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.***

*•* ***Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcţia renală:***

*În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituţie enzimatică), funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE şi în faza de extensie deschisă:* ***Funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.***

*•* ***Rezultatele privind funcţia cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):***

*După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.*

*• Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE şi în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentraţiilor plasmatice de lyso-Gb3 şi ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstiţiale renale la pacienţii cu mutaţii sensibile.*

*• Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentraţiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale:* ***podocite, celule mezangiale şi, respectiv, celule endoteliale glomerulare****.*

*• Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace şi cerebrovasculare sau deces, a evidenţiat o frecvenţă a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.*

*• Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul iniţial la luna 6, în ceea ce priveşte diareea, precum şi cu ameliorări în ceea ce priveşte refluxul la pacienţii care prezentau simptome la momentul iniţial.*

*• Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienţii trecuţi de la tratament anterior cu TSE. La pacienţii netrataţi anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătăţiri semnificative în domeniile vitalităţii şi sănătăţii generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.*

***IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienţii cu boală Fabry***

***Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de cel puţin 12 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeaşi oră.***

*Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi şi la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.*

***Mod de administrare migalastat:*** *expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente* ***cu cel puţin 2 ore înainte şi 2 ore după administrarea*** *migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeaşi oră. Capsulele trebuie înghiţite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.*

***Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.***

***V. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)***

*• Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale, a parametrilor ecocardiografici şi a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienţii care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuţi la acest tratament.*

*• În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.*

*• Reacţii adverse severe la medicament*

***Contraindicaţii:***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

*- pacienţi cu mutaţii non-sensibile.*

*- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.*

*- pacienţii cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m2.*

*- adolescenţi cu vârsta >/= 12 ani - < 18 ani şi greutate < 45 kg\*)*

*\*) criteriu de temporizare a iniţierii tratamentului, până la atingerea greutăţii de 45 kg*

***VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boala Fabry la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu migalastat***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Evaluare*** *|* ***Obiective, criterii*** *|* ***Periodicitatea*** *|*

*| |* ***şi mijloace*** *|* ***evaluării,*** *|*

*| | |* ***Recomandări*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Generală | Date demografice | iniţial |*

*| | Activitatea enzimatică | iniţial |*

*| | Genotip | iniţial |*

*| | Anamneza şi ex. clinic | iniţial, la fiecare |*

*| | obiectiv (greutate, | 6 luni\*) |*

*| | înălţime) | |*

*| | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat |*

*| | | la fiecare 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Renală | Creatinină, uree serică | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Proteinurie/24 ore sau | Iniţial, la fiecare |*

*| | raport proteinurie/ | 6 luni\*) |*

*| | creatininurie din probă | |*

*| | random | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Rata filtrării | Iniţial, la fiecare |*

*| | glomerulare (cl. | 6 luni\*) |*

*| | creatininic) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Dializă, transplant (da/ | Iniţial, la fiecare |*

*| | nu) | 6 luni\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni\*) |*

*| | ECG, echocardiografie | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 24 luni la pacienţi |*

*| | | </= 35 ani, la |*

*| | | fiecare 12 luni la |*

*| | | pacienţi > 35 ani\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Monitorizare Holter, | Suspiciune aritmii, |*

*| | coronarografie | respectiv, angor |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni\*) |*

*| | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni\*) |*

*| | Infarct miocardic (da/nu)| Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni\*) |*

*| | Insuficienţă cardiacă | Iniţial, la fiecare |*

*| | congestivă (da/nu) | 6 luni\*) |*

*| | Investigaţii/intervenţii | Iniţial, la fiecare |*

*| | cardiace semnificative | 6 luni\*) |*

*| | (da/nu) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neurologică | Perspiraţie (normală, | Iniţial, la fiecare |*

*| | hipohidroză, anhidroză) | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Toleranţa la căldură/frig| Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni |*

*| | Durere cronică/acută (da/| Iniţial, la fiecare |*

*| | nu), tratament | 6 luni |*

*| | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Accident vascular | Iniţial, la fiecare |*

*| | cerebral ischemic (da/nu)| 6 luni\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Atac ischemic cerebral | Iniţial, la fiecare |*

*| | tranzitor (da/nu) | 6 luni\*) |*

*| | Examinare imagistică | Iniţial, la fiecare |*

*| | cerebrală RMN (da/nu) | 24 - 36 luni\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ORL | Hipoacuzie, acufene, | Iniţial, la fiecare |*

*| | vertij (da/nu) | 6 luni |*

*| | Audiograma | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 24 - 36 luni\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree| Iniţial, la fiecare |*

*| | (da/nu) | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Dermatologică | Angiokeratoame (prezenţă,| Iniţial, la fiecare |*

*| | evoluţie) | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Respiratorie | Tuse, sindrom de | Iniţial, la fiecare |*

*| | obstrucţie bronşică (da/ | 6 luni |*

*| | nu) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Spirometrie | iniţial, anual dacă |*

*| | | este anormală, dacă |*

*| | | este normală la |*

*| | | fiecare 24 - 36 luni|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Oftalmologică | Acuitate vizuală, | iniţial, anual dacă |*

*| | oftalmoscopie, ex. | există tortuozităţi |*

*| | biomicroscopic | ale vaselor |*

*| | | retiniene |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte teste de | Profil lipidic | iniţial, anual |*

*| laborator |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profil trombofilie | iniţial, dacă este |*

*| | (proteina C, proteina S, | accesibil |*

*| | antitrombina III, etc.) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste de laborator | GL-3 plasmatică, | Iniţial pentru GL-3 |*

*| specializate | anticorpi IgG serici | plasmatic, la 6 luni|*

*| | anti-agalsidasum beta | de la iniţierea |*

*| | | tratamentului pentru|*

*| | | ambele, dacă sunt |*

*| | | accesibile |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Durere/calitatea | Chestionar "Inventar | Iniţial, la fiecare |*

*| vieţii | sumar al durerii" | 6 luni\*) |*

*| | Chestionar de sănătate | Iniţial, la fiecare |*

*| | mos-36 (SF-36) | 6 luni\*) |*

*| | Chestionar PedsQL (copii)| Iniţial, la fiecare |*

*| | | 6 luni\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Efecte adverse ale | | Monitorizare |*

*| terapiei | | continuă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Notă***

*\*) Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare*

***Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.***

***VII. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Domeniu de*** *|* ***Manifestări*** *|* ***Tratament adjuvant*** *|*

*|* ***patologie*** *| |* ***şi profilactic*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Renală | Proteinurie | Inhibitori ai ECA |*

*| | | sau blocanţi ai |*

*| | | receptorilor de |*

*| | | angiotensină; |*

*| | Uremie | Dializă sau |*

*| | | transplant renal |*

*| | | (donator cu boală |*

*| | | Fabry exclus); |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Cardiovasculară | Hipertensiune arterială | Inhibitori ai ECA, |*

*| | | blocanţi ai |*

*| | | canalelor de calciu |*

*| | | pentru combaterea |*

*| | | disfuncţiei |*

*| | | endoteliale şi a |*

*| | | vasospasmului; |*

*| | Hiperlipidemie | Statine; |*

*| | Bloc A-V de grad înalt, | Cardiostimulare |*

*| | bradicardie sau | permanentă; |*

*| | tahiaritmii severe | |*

*| | Stenoze coronariene | PTCA sau by-pass |*

*| | semnificative | aortocoronarian; |*

*| | Insuficienţă cardiacă | Transplant cardiac; |*

*| | severă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neurologică | Crize dureroase şi | Evitarea efortului |*

*| | acroparestezii | fizic, a |*

*| | | circumstanţelor care|*

*| | | provoacă crizele; |*

*| | | fenitoin, |*

*| | | carbamazepin, |*

*| | | gabapentin; |*

*| | Profilaxia accidentelor | Aspirină 80 mg/zi la|*

*| | vasculocerebrale | bărbaţi > 30 ani şi |*

*| | | femei > 35 ani; |*

*| | | Clopidogrel dacă |*

*| | | aspirina nu este |*

*| | | tolerată; ambele |*

*| | | după accident |*

*| | | vasculocerebral |*

*| | | ischemic sau atac |*

*| | | ischemic tranzitor. |*

*| | Depresie, anxietate, abuz| Aport adecvat de |*

*| | de medicamente | vit. B12, 6, C, |*

*| | | folat. |*

*| | | Ex. psihiatric, |*

*| | | inhibitori ai |*

*| | | recaptării |*

*| | | serotoninei; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ORL | Vertij | Trimetobenzamidă, |*

*| | | proclorperazină; |*

*| | Hipoacuzie | Protezare auditivă; |*

*| | Surditate | Implant cohlear; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Dermatologică | Angiokeratoame | Terapie cu laser; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Respiratorie | | Abandonarea |*

*| | | fumatului, |*

*| | | bronhodilatatoare; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Gastrointestinală | Stază gastrică | Mese mici, |*

*| | | fracţionate; |*

*| | | metoclopramid |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VIII. Prescriptori***

*Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, neurologie şi pediatrie.*

**#M16**

ANEXA 1

***REFERAT DE JUSTIFICARE***

***În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry***

***- BOALA FABRY -***

*FO nr. Aflat în evidenţă din .....*

*Număr dosar/*

***Pacient***

*Nume .................... Prenume ...................*

*Data naşterii ........... CNP .......................*

*Adresa ..............................................*

*Telefon ....................*

*Casa de Asigurări de Sănătate .......................*

***Medic curant***

*Nume ................. Prenume ........... CNP ....................*

*Parafa şi semnătura ...................*

*Specialitatea .............................*

*Unitatea sanitară .......................*

***1. Solicitare:***

*Iniţială: Da Nu*

*În continuare: Da Nu*

*Doza de Migalastatul recomandată .....................*

***2. Date clinice***

*Talia ................. (cm)*

*Greutatea ............. (Kg)*

*Data debutului clinic .................*

*Data confirmării diagnosticului .......*

*Metoda de diagnostic utilizată:*

*- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ............./(valori de referinţă ale laboratorului ...........)*

*Se anexează în copie buletinul de analiză)*

*- Analiza ADN: mutaţia identificată ..............*

*Se anexează în copie buletinul de analiză)*

***3. Evaluarea renală***

*Data .......................*

*Creatinina serică ..........*

*Uree serică ................*

*Proteinurie ................*

*Creatininurie ..............*

*Clearance creatininic ......*

*Dializă Da Nu*

*Transplant renal Da Nu*

***4. Evaluarea cardiovasculară***

*Data .......................*

*Tensiunea arterială ........*

*Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu*

*Aritmii Da Nu*

*Angor Da Nu*

*Infarct miocardic Da Nu*

*Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu*

*Electrocardiogramă Da Nu*

*Ecocardiografie Da Nu*

*Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu*

***5. Evaluarea neurologică***

*Data ..................................*

*Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) ..........*

*Toleranţa la căldură/frig .............*

*Durere cronică/acută ..................*

*Tratament antialgic ...................*

*Depresie Da Nu*

*Accident vascular cerebral Da Nu*

*Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu*

*Examinare imagistică cerebrală Da Nu*

***6. Evaluare ORL***

*Data .......................*

*Hipoacuzie/Surditate Da Nu*

*Acufene Da Nu*

*Vertij Da Nu*

*Audiograma Da Nu*

***7. Evaluare gastroenterologică***

*Data .......................*

*Dureri abdominale Da Nu*

*Diaree Da Nu*

***8. Evaluare dermatologică***

*Data .......................*

*Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)*

***9. Evaluare respiratorie***

*Data ....................... Da Nu*

*Tuse*

*Sindrom de obstrucţie bronşică Da Nu*

*Spirometrie Da Nu*

***10. Evaluare oftalmologiei***

*Data .......................*

*Acuitate vizuală Da Nu*

*Oftalmoscopie Da Nu*

*Ex. biomicroscopic Da Nu*

***11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)***

*Data completării ..................*

*Chestionar "Inventar sumar al durerii"*

*Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)*

*Chestionar PedsQL (copii)*

***12. Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări) ....................***

***13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) ......................***

*...................................................................*

***14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv***

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

***15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:***

***Migalastatul***

***Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeaşi oră, conform Indicaţiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) şi anexa 1.***

***Perioada de tratament recomandată: în funcţie de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viaţa.***

***Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.***

***16. Alte observaţii referitoare la tratament***

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

***Semnătura şi parafa medicului curant***

**#M16**

ANEXA 2

***CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADULT***

*Subsemnatul ......................................, CNP ............................., domiciliat în ...................., telefon ................. suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ..............., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.*

*Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.*

*De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.*

*Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul şi măsurile adjuvante şi profilactice.*

*Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.*

*Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.*

*Nume prenume pacient,*

*Semnătura,*

*Nume prenume medic curant,*

*Semnătura,*

*Data ........................*

***CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADOLESCENT (12 - 18 ani)***

*Subsemnatul*

*Adolescentul: .....................................................*

*CNP adolescent: ................................................*

*Subsemnaţii ......................................................,*

*CNP: ................................................................*

*CNP: ................................................................*

*(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)*

*Cu domiciliul în ......................................., telefon .................... în calitate de reprezentant legal al adolescentului .........................................., diagnosticat cu .............................. sunt de acord să urmeze tratamentul cu .............................................. suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ............., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.*

*Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.*

*De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.*

*Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul şi măsurile adjuvante şi profilactice.*

*Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.*

*Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.*

*Nume prenume (părinţi sau aparţinători)*

*Semnătura,*

*Nume prenume adolescent (în vârstă de 12 - 18 ani)*

*(facultativ)*

*Nume prenume medic curant,*

*Semnătura,*

*Data ..............................*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM***

***I. Criterii de includere*** *(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):*

*Pacienţi cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:*

*- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;*

*- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);*

*- Pacienţi cu SCA la care este necesară reducerea în intensitate a tratamentului cu inhibitori de P2Y12;*

*- Pacienţi cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită*

*- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;*

*- Pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcţie de subtipul de accident vascular cerebral);*

*- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;*

*- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenţie, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;*

*- Pacienţi cu proceduri intervenţionale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).*

*- La pacienţi cu fibrilaţie atrială fără proteze valvulare sau cu stenoză mitrală moderat-severă este de preferat administrarea DOAC faţă de VKA (din punct de vedere al siguranţei referitoare la riscul de sângerare). Anticoagularea dublă (DAT) cu un DOAC şi SAPT (de preferat clopidogrel) este recomandată ca strategie standard pentru o durată de până la 12 luni de tratament, după o scurtă durată (de până la 1 săptămână) de tratament antitrombotic triplu (TAT) (cu DOAC şi DAPT). Ajustarea regimului terapeutic se va face ţinând cont de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului.*

***Menţiune:*** *la pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:*

*- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidenţă B, clasa de recomandare 1);*

*- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină şi clopidogrel (nivel de evidenţă C, clasa de recomandare 1)*

*- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină*

***II. Tratament*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

*Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.*

***La pacienţii cu sindrom coronarian acut sau cronic: (Ghidurile ESC actuale)***

***- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST*** *(angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare astfel:*

*• în cazul tratamentului conservator 300 mg*

*• în cazul tratamentului intervenţional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) iniţial o doză de 300 - 600 mg,*

*• după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu SAPT ales în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;*

***- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:***

*• în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.*

*• în cazul opţiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienţii cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS şi trombolitice;*

*• iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirină 75 - 100 mg/zi în terapie unică;*

*- În* ***angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular*** *cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) pentru o durată de timp ajustată în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;*

*La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doză de încărcare.*

***La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic***

*La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurenţe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja trataţi cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranţă la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situaţia în care aceşti pacienţi au comorbidităţi care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicaţie) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicaţie de revascularizare intervenţională, se poate prescrie combinaţia între Clopidogrelum 75 mg şi acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.*

*Pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic şi clopidogrel 75 mg/zi* ***şi*** *imediat* ***înainte*** *de angioplastie sau de endarterectomie.*

*La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doză de 75 mg.*

*La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) şi clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.*

*Pacienţi adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:*

*- La pacienţii adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2 >/= 4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS </= 3), trebuie administrate o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrate o dată pe zi şi AAS (75 mg - 100 mg o dată pe zi).*

*- Tratamentul cu clopidogrel şi AAS trebuie iniţiat în decurs de 24 ore de la eveniment şi continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.*

***La pacienţii cu boală arterială periferică dovedită doza zilnică de clopidogrel în prevenţie secundară este 75 mg.***

***III. Monitorizarea tratamentului***

*Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.*

***IV. Criterii de excludere din tratament***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.*

*- Insuficienţă hepatică severă.*

*- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.*

*- Alăptare.*

***V.*** *Prescriptori*

*Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie, chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 52, cod (B009N): DCI EPOETINUM BETA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 53, cod (B010N): DCI EPOETINUM ALFA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 54, cod (B011N): DCI DARBEPOETINUM ALFA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL şi 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, o dată pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 55, cod (B014I): DCI SULODEXIDUM**

Sulodexidul prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos. De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.

**I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Sulodexide este indicat în:

- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,

- TVP (tromboza venoasă profundă) şi în prevenţia recurenţei TVP,

- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenţa unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,

- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,

- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât şi în tratamentul unei leziuni ischemice,

- tratamentul insuficienţei cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârsta, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.

**II. Doze şi mod de administrare**

Capsule moi: doza recomandată este de 250 - 500 ULS (1 - 2 capsule moi Sulodexide) de 2 ori pe zi. Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.

Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Sulodexide şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.

Doza şi frecvenţa administrării pot fi modificate la indicaţiile medicului.

Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.

**III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Acţiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

Diateză şi boli hemoragice.

**V. Reacţii adverse**

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastrointestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

**VI. PRESCRIPTORI**

Iniţierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnostichează şi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM***

***I. Definiţia afecţiunii:***

*Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.*

*Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.*

***Apariţia anticorpilor*** *este una dintre* ***cele mai serioase complicaţii*** *ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.*

*Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.*

*Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.*

*Deficienţa factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidenţa sa este estimată la 1 la 300.000 - 500.000. Este moştenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinţi trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbaţii şi femeile. Deficienţa congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viaţa în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central şi gastro-intestinale.*

*Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafaţă a trombocitelor, GPIIb/IIIa (ITG αIIbβ3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor şi o retracţie redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă şi poate duce la episoade de sângerare letală.*

***II. Stadializarea afecţiunii:***

*Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.*

***Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.***

***III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)***

*NovoSeven(R) este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:*

*• pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB*

*• pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX*

*• pacienţi cu hemofilie dobândită, indiferent de vârstă sau sex*

*• pacienţi cu deficit congenital de factor VII*

*• pacienţi cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu uşurinţă*

***IV. Tratament:*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

***a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut***

*Episoade de sângerări uşoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)*

*Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:*

*-* ***două până la trei injecţii a câte 90 µg/kg*** *administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 µg/kg;*

*-* ***o singură injecţie cu 270 µg/kg****.*

*Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depăşească 24 de ore.*

*Episoade de sângerări severe*

*Doza iniţială recomandată este de 90 µg/kg şi poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi severitatea hemoragiei. Un episod hemoragie major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.*

*Proceduri invazive/intervenţii chirurgicale*

*Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.*

*Dozajul la copii:*

*Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.*

***b. Hemofilia dobândită***

*Doze şi intervalul dintre doze*

*NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.*

***c. Deficit de factor VII***

*Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze*

*Intervalul de dozaj recomandat pentru adulţi şi copii în tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 µg/kg corp la fiecare 4 - 6 ore, până la obţinerea hemostazei. Doza şi frecvenţa administrării trebuie adaptate individual.*

***d. Trombastenia Glanzmann***

*Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze*

*Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 µg (interval 80 - 120 µg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obţinerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puţin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienţii care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.*

***V. Monitorizarea tratamentului:*** *(parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)*

*Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.*

***VI. Criterii de excludere din tratament:***

*Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.*

*Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.*

***- reacţii adverse:***

*Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse* ***sunt rare*** *(< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.*

***- comorbidităţi***

*În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.*

***- Nonresponderi***

*NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 µg/kg şi de 90,5% pentru doza unică de 270 µg/kg.*

*Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.*

***- noncompliant - nu este cazul***

*Doza unică de NovoSeven(R) de 270 mcg/kg* ***creşte complianţa la tratament****, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.*

***VII. Reluare tratament:*** *(condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)*

*- nu este cazul*

***VIII. PRESCRIPTORI***

***- medici hematologi***

***- medici de specialitate cu competenţă în hematologie***

***- medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă***

***- medici pediatric***

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 57, cod (B016I): DCI DIOSMINUM**

**I. CRITERII DE ELIGIBILITATE**

- insuficienţă venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6

- boala hemoroidală

**II. TRATAMENT**

**A) Insuficienţă Venoasă Cronică în funcţie de stadiul bolii, după următorul protocol:**

1. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienţi fără semne palpabile sau vizibile de Insuficienţă Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzaţie de picior greu, senzaţie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritaţi cutanate şi oricare alte simptome atribuabile Insuficienţă Venoasă Cronică.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică în funcţie de fiecare caz în parte.

2. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienţi cu telangiectazii (venule intradermice confluate şi dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 şi 3 mm, tortuoase).

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;

- scleroterapie.

3. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

**Descrierea pacienţilor conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienţi cu vene varicoase - dilataţii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele non-safeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;

- scleroterapie;

- tratament chirurgical\*).

------------

\*) Tehnica va fi selectată în funcţie de fiecare caz în parte şi în funcţie de dotarea şi experienţa centrului medical.

4. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

**Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită:** sunt pacienţi cu edeme - definite ca şi creşterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii şi ţesutului celular subcutanat, evidenţiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior şi ulterior la nivelul întregului membru inferior.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

5. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

**Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:**

C4a - pacienţi care prezintă:

- pigmentaţia - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă şi ulterior coapsă.

- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apărea oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinţa Insuficienţei Venoase Cronice, dar poate să fie şi secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienţi care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii şi ţesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferenţial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienţei Venoase Cronice foarte avansate.

- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluţie circumferenţială, înconjurate de capilare dilatate şi uneori de hiperpigmentare.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

6. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5, 6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:

- **C5 - ulcer venos vindecat**

- **C6 - ulcer venos activ** - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanţă care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;

- tratament topic local\*);

- tratament antibiotic sistemic\*\*).

------------

\*) Tratamentul topic local va fi ales în concordanţă cu fiecare caz în parte.

\*\*) Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezenţa unor dovezi bacteriologice de infecţie tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

**B) Boala Hemoroidală**

1. Atacul hemoroidal acut:

**Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut:** pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită şi sângerare, uneori însoţite de prurit anal.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi

- antialgice eventual tratament topic local

- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

**Descrierea pacientului:** Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;

- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariţia sau evoluţia Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;

- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienţilor cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări şi dureri postoperatorii prelungite.

**Modalităţi terapeutice:**

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;

- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

**III. PRESCRIPTORI**

Prescrierea este efectuată de către medici specialişti cardiologi, internişti, dermatologi, chirurgi şi medicii de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR**

**I. Indicaţii**

DCI Ticagrelorum este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi cu:

- sindrom coronarian acut, trataţi prin proceduri intervenţionale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau

- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

**II. Criterii de includere**

a) Vârstă peste 18 ani;

b) Pacienţi cu sindrom coronarian acut [angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)], trataţi prin proceduri intervenţionale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian);

c) Pacienţi cu istoric de IM, trataţi prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puţin un an şi risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

**III. Contraindicaţii şi precauţii de administrare**

a. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

b. Sângerare patologică activă;

c. Antecedente de hemoragii intracraniene;

d. Insuficienţă hepatică severă;

e. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir şi atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea marcată a expunerii la ticagrelor.

**IV. Durata tratamentului**

Tratamentul iniţiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepţia cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Tratamentul cu ticagrelor comprimate de 60 mg se administrează atunci când este necesară continuarea terapiei, după 12 luni, la pacienţii cu istoric de IM şi proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienţii cu boală multivasculară, cu diabet zaharat, cu boli cronice de rinichi, cu mai mult de 1 IM sau cu vârsta peste 65 ani). Durata recomandată a tratamentului cu ticagrelor comprimate de 60 mg este de până la 3 ani.

**V. Tratament**

După iniţierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni

Doza de ticagrelor recomandată pentru continuarea tratamentului la pacienţii cu istoric de IM peste 12 luni, trataţi prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), este de 60 mg de două ori pe zi. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului iniţial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenozin difosfat (ADP), la pacienţii cu istoric de IM, cu risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi iniţiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

Pacienţii care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic şi acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepţia cazurilor în care există contraindicaţii specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislaţiei în vigoare (o cutie conţine 56 comprimate, care asigură necesarul de tratament pentru 28 de zile).

**VI. Monitorizare**

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

În vederea identificării riscului crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, pacienţii cu istoric de IM vor fi reevaluaţi la 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară şi chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialităţile mai sus menţionate.

**#M13**

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 59 cod (B01AE07)****] \*\*\* Abrogat*

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 60 cod (B01AF01)****] \*\*\* Abrogat*

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 61 cod (B01AF02)****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM**

**I. Indicaţie:**

Tratamentul adulţilor, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză şi tratament imunosupresor.

**II. Criterii de includere:**

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o boală autoimună hematologică rară sau microangiopatie trombotică caracterizată prin: trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică şi disfuncţie multiplă de organ.

Afectând de obicei adulţii (în 91% din cazuri), cu vârste cuprinse între 30 şi 50 de ani, în special sexul feminin (de 2,5 - 3,5 ori mai frecvent decât în cazul sexului masculin) şi are o incidenţă de 2 - 4 cazuri/1 milion de locuitori.

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o afecţiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinică:

- Trombocitopenie, epistaxis, vânătăi, peteşii, gingivoragii, hemoptizii, sângerări gastrointestinale;

- Anemie hemolitică microangiopatică;

- Afectare neurologică: pareză, afazie, disartrie, tulburări vizuale însoţite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, comă;

- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creşterea ureei şi creatininei;

- Febră variabilă (> 37,5 grade C), paloare, astenie, artralgii, mialgii.

- pTTD este cauzată de o deficienţă severă a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezenţei autoanticorpilor inhibitori. Scăderea activităţii ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leagă de trombocite şi induce agregare plachetară.

Apariţia pTTD poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),

- sarcina (în trimestrul III) şi utilizarea de estrogeni,

- neoplasme,

- infecţii (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),

- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),

- transplant de celule stem,

- operaţii pe cord,

- forme familiale.

Diagnosticul de pTTD poate fi confirmat în cazul în care activitatea ADAMTS 13 < 10% şi sunt prezenţi anticorpii anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitative sau semi-cantitativă).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ şi pTTD este considerată o urgenţă medicală, nu este recomandat să se aştepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomandă începerea tratamentului pe baza semnelor şi simptomelor clinice.

**III. Tratament:**

**Doze:**

Prima doză

Injecţie intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

Doze ulterioare

Administrare subcutanată zilnică de caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei şedinţe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecţie subcutanată cu Caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.

Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor şi continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, 3 normalizarea constantă a nivelului activităţii ADAMTS 13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).

Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.

Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză de cablacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Vârstnici

Deşi experienţa privind utilizarea caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauţii speciale la pacienţii vârstnici.

Mod de administrare

Prima doză de caplacizumab trebuie administrată sub forma unei injecţii intravenoase. Dozele ulterioare trebuie administrate prin injecţie subcutanată în zona abdominală.

Trebuie evitate injecţiile în zona peri-ombilicală, iar injecţiile consecutive nu trebuie administrate în acelaşi cadran abdominal.

Pacienţii sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecţiei subcutanate.

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:**

Hemoragie activă semnificativă clinic

Tratamentul cu caplacizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificative clinic.

Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu caplacizumab trebuie reiniţiat numai la recomandarea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu microangiopatie trombotică.

Risc crescut de hemoragie

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, iniţierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulante orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

Deşi în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenţi antiplachetari şi/sau a heparinei cu\*)

Greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.\*)

**#CIN**

***\*)*** *Ultimele două fragmente, marcate cu \*, nu sunt complete. Însă aceste fragmente sunt reproduse exact în forma în care au fost publicate la pagina 185 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

**#B**

La pacienţii cu coagulopatii

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea caplacizumab la pacienţii cu Coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoţită de mon itorizarea clinică atentă.

La pacienţii care vor fi supuşi intervenţiilor chirurgicale

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenţii chirurgicale elective sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenţia planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu caplacizumab în ceea ce priveşte procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenţiei chirurgicale în regim de urgenţă, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

Insuficienţă hepatică severă

La pacienţii cu insuficienţă hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu caplacizumab şi nu sunt disponibile date privind utilizarea caplacizumab la aceste grupe de pacienţi.

Utilizarea caplacizumab la această grupă de pacienţi necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80).

**VIII. Prescriptori:**

Medicii din specialitatea hematologie din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM***

***1. Adulţi***

***I. Criterii de includere***

*Romiplostinum este indicat pacienţilor adulţi cu trombocitopenie imună primară (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).*

***II. Criterii de excludere:***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh >/= 7) decât dacă beneficiile estimate depăşesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienţii cu trombocitopenie asociată cu insuficienţă hepatică tratată cu agonişti ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenţie numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariţie a complicaţiilor tromboembolice.*

***III. Tratament***

*Doze:*

*• romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată;*

*• doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului;*

*• calcularea dozei:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutatea\*) în kg x Doza exprimată în µg/kg = Doza individuală a |*

*| pacientului exprimată în µg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Doza în µg x 1 ml/500 µg = cantitatea în ml ce trebuie injectată (a |*

*| se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu |*

*| 1 µg/kg de romiplostim. |*

*| Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg |*

*| Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată |*

*| = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: |*

*| - Dacă doza individuală a pacientului este >/= 23 mcg |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| |Flacon de |Conţinutul| |Volumul de | |Cantitatea |Concentraţia||*

*| |Romiplostinum|total de | |apă sterilă| |administrată|finală ||*

*| |pentru o |romi- | |pentru | |şi volumul | ||*

*| |singură |plostim al| |preparate | | | ||*

*| |utilizare |flaconului| |injectabile| | | ||*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||*

*| |250 µg |375 µg |+|0,72 ml |=|250 µg în |500 µg/ml ||*

*| | | | | | |0,5 ml | ||*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• ajustarea dozelor:*

*- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite >/= 50 x 109/l;*

*- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (>/= 50 x 109/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menţine numărul de trombocite în limitele recomandate;*

*- doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită;*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Numărul trombocitelor | Acţiune |*

*| (x 109/l) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 50 | Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 150 timp de 2 | Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg. |*

*| săptămâni consecutive | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă |*

*| | măsurarea săptămânală a numărului |*

*| | trombocitelor. |*

*| | După ce numărul trombocitelor a scăzut la |*

*| | < 150 x 109/l, tratamentul se reia cu o |*

*| | doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 109/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 109/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 109/l), conform raţionamentului clinic.*

*- Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau autoadministrare.*

*Pacienţii adulţi care au un număr stabil de trombocite >/= 50 x 109/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să îşi autoadministreze soluţia injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care îi îngrijeşte. Pacienţii eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiţi cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienţii trebuie observaţi din nou în timpul procesului de reconstituire şi administrare a Romiplostinum. Pacienţilor care demonstrează abilitatea de reconstituire şi autoadministrare a Romiplostinum le este permisă continuarea autoadministrării. În caz contrar, administrarea se va face sub supraveghere medicală*

***IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);*

*- eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;*

*- semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;*

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*- necomplianţa pacientului.*

***V. Prescriptori:*** *Tratamentul cu romiplostinum trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.*

***2. Copii cu vârsta de un an şi peste***

***I. Criterii de includere***

*Romiplostim este indicat pentru pacienţii cu trombocitopenie imună primară (PTI) cu vârsta de un an şi peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).*

***II. Criterii de excludere:***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh >/= 7) decât dacă beneficiile estimate depăşesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienţii cu trombocitopenie asociată cu insuficienţă hepatică tratată cu agonişti ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenţie numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariţie a complicaţiilor tromboembolice.*

***III. Doze***

*Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată.*

*Doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Doza |Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală|*

*|individuală|(kg) x doza exprimată în µg/kg |*

*|a |La iniţierea tratamentului, pentru calcularea dozei |*

*|pacientului|iniţiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea |*

*|(µg) |corporală actuală. |*

*| |• La copii şi adolescenţi, ajustările ulterioare ale |*

*| |dozei se realizează în funcţie de numărul de trombocite |*

*| |şi modificările greutăţii corporale. Se recomandă ca |*

*| |reevaluarea greutăţii corporale să se efectueze la |*

*| |interval de 12 săptămâni. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dacă doza |Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează |*

*|individuală|astfel: |*

*|a | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|pacientului| |Flacon de|Conţinutul | |Volumul | |Cantitatea|Concen-||*

*|este >/= | |Romi- |total de | |de apă | |adminis- |traţia ||*

*|23 µg | |plostinum|romiplostim| |sterilă | |trată şi |finală ||*

*| | |pentru o |al | |pentru | |volumul | ||*

*| | |singură |flaconului | |preparate| | | ||*

*| | |utilizare| | |injecta- | | | ||*

*| | | | | |bile | | | ||*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_||*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_||*

*| | |250 µg |375 µg |+|0,72 ml |=|250 µg în |500 ||*

*| | | | | | | |0,5 ml |µg/ml ||*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_||*

*| | |*

*| |Concentraţia rezultată este 500 µg/ml. |*

*| |Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală |*

*| |a pacientului (µg)/500 µg/ml |*

*| |(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)|*

*| |Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază |*

*| |tratamentul cu 1 mcg/kg de romiplostim. |*

*| |Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg |*

*| |Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie |*

*| |injectată = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dacă doza |Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este |*

*|individuală|necesară diluarea. |*

*|a |Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează |*

*|pacientului|astfel: |*

*|este | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|< 23 µg | |Romiplostinum|Adăugaţi acest volum de |Concentraţia| |*

*| | |în flacon cu |soluţie de clorură de |după diluare| |*

*| | |o singură |sodiu 9 mg/ml (0,9%) | | |*

*| | |utilizare |sterilă, fără conservanţi| | |*

*| | | |pentru preparate | | |*

*| | | |injectabile, la flaconul | | |*

*| | | |reconstituit | | |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | |250 µg |2,25 ml |125 µg/ml | |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | |*

*| |Concentraţia rezultată este 125 µg/ml. |*

*| |Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală |*

*| |a pacientului (µg)/125 µg/ml |*

*| |(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Exemplu |În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, |*

*| |doza de iniţiere este 1 µg/kg de romiplostim. |*

*| |Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg |*

*| |= 10 µg |*

*| |Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru|*

*| |a se asigura administrarea dozei exacte. |*

*| |Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează |*

*| |conform procedurii mai sus descrise. |*

*| |Concentraţia rezultată este 125 µg/ml. |*

*| |Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 |*

*| |µg/ml = 0,08 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Ajustarea dozelor*

*Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite >/= 50.000/µl. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (>/= 50.000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menţine numărul de trombocite în limitele recomandate. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.*

*Ajustaţi doza după cum urmează:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Numărul trombocitelor | Acţiune |*

*| (x 109/l) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 50 | Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 150 timp de 2 | Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg. |*

*| săptămâni consecutive | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă |*

*| | măsurarea săptămânală a numărului |*

*| | trombocitelor. |*

*| | După ce numărul trombocitelor a scăzut la |*

*| | < 150 x 109/l, tratamentul se reia cu o |*

*| | doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 109/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 109/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 109/l), conform raţionamentului clinic.*

*Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau de către aparţinătorii care au fost instruiţi să administreze copiilor medicaţia; nu este permisă autoadministrarea la copii şi adolescenţi*

***IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);*

*2. eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;*

*3. semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;*

*4. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*5. necomplianţa pacientului.*

***V. Prescriptori:***

*Tratamentul cu romiplostinum trebuie iniţiat şi monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG***

***1. Adulţi***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţi adulţi cu TIP care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).*

***III. Criterii de excludere***

*Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament. Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh >/= 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.*

***IV. Tratament***

*Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.*

***1. Mod de administrare:***

*Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)*

***2. Doze:***

*• Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.*

*• Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.*

*• Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite >/= 50000/µl.*

*• Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.*

*• Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.*

***Ajustarea dozelor:***

*• După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite >/= 50000/µl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.*

*• Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.*

*• Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.*

*• Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (>/= 50000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Număr de trombocite| Ajustarea dozei sau răspuns |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 50000/µl după | Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum |*

*| cel puţin 2 | 75 mg pe zi. |*

*| săptămâni de | |*

*| tratament | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 50000/µl până | Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag |*

*| la </= 150000/µl | şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în |*

*| | vederea menţinerii numărului de trombocite care |*

*| | previne sau reduce hemoragia. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 150000/µl până | Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 |*

*| la </= 250000/µl | săptămâni pentru a evalua efectele acestei |*

*| | reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de |*

*| | doză. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 250000/µl | Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi |*

*| | frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe|*

*| | săptămână. |*

*| | Atunci când numărul de trombocite este |*

*| | </= 100000/µl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză |*

*| | zilnică redusă cu 25 mg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.*

*- La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.*

*• Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.*

***Asociere***

*Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.*

***3. Monitorizarea tratamentului:***

*• Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.*

*• După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.*

*• Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).*

*• Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.*

*• Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.*

*• Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.*

***V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag***

*• Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.*

*• Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate*

*• Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (>/= 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau >/= 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:*

*- progresive sau*

*- persistente timp de >/= 4 săptămâni sau*

*- însoţite de creşterea bilirubinei directe sau*

*- însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică*

*• Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***VI. Consideraţii speciale***

*• Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.*

*• În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.*

*• Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza*

*• În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.*

***2. Copii***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)*

***III. Criterii de excludere***

*Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament*

*Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh >/= 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.*

***IV. Tratament***

*Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.*

***1. Mod de administrare:***

*Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)*

***2. Doze:***

*• Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.*

*• Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.*

*• Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite >/= 50000/µl.*

*•* ***Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi (Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani)****.*

*•* ***Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (Pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 5 ani ).***

*• Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.*

***Ajustarea dozelor:***

*• După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite >/= 50000/µl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.*

*• Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.*

*• Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.*

*• Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (>/= 50000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Număr de trombocite| Ajustarea dozei sau răspuns |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 50000/µl după | Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum |*

*| cel puţin 2 | 75 mg pe zi. |*

*| săptămâni de | |*

*| tratament | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 50000/µl până | Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag |*

*| la </= 150000/µl | şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în |*

*| | vederea menţinerii numărului de trombocite care |*

*| | previne sau reduce hemoragia. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 150000/µl până | Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 |*

*| la </= 250000/µl | săptămâni pentru a evalua efectele acestei |*

*| | reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de |*

*| | doză. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 250000/µl | Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi |*

*| | frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe|*

*| | săptămână. |*

*| | Atunci când numărul de trombocite este |*

*| | </= 100000/µl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză |*

*| | zilnică redusă cu 25 mg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.*

*- La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.*

*• Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.*

***Asociere***

*Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.*

***3. Monitorizarea tratamentului:***

*• Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.*

*• După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.*

*• Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).*

*• Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.*

*• Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.*

*• Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.*

***V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag***

*• Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.*

*• Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate*

*• Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (>/= 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau >/= 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:*

*- progresive sau*

*- persistente timp de >/= 4 săptămâni sau*

*- însoţite de creşterea bilirubinei directe sau*

*- însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică*

*• Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***VI. Consideraţii speciale***

*• Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.*

*• În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi*

*• La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.*

*• Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza*

*• În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de medicii pediatri, cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 65, cod (B03XA03): DCI EPOETINUM ZETA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Obiectivul tratamentului**

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp, riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

**Doze**

**Doza iniţială**

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializaţi şi la cei predializaţi, şi de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializaţi peritoneal.

**Ajustarea dozei iniţiale**

Se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

1. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;

2. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 50%;

3. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depăşească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

**Doza de întreţinere**

După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 şi 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializaţi.

Pentru bolnavii dializaţi peritoneal, doza recomandată este între 25 şi 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializaţi, doza maximă nu trebuie să depăşească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000 UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

**Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:**

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 66, cod (B03XA03M): DCI METOXIPOLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Obiectivul tratamentului**

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

**Doze**

1. Doza iniţială

a. la pacienţii în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecţie unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg o dată la două săptămâni în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat

b. la pacienţii dializaţi 0.6 mcg/kg o dată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenţi de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb ţintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienţii trataţi o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ**

**1. INDICAŢII TERAPEUTICE**

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru tratamentul şi prevenţia pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste) cu angioedem ereditar (AEE).

**2. DEFINIŢIE**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficienţa de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 şi 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 şi 2, sunt cauzate de mutaţiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil şi au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

**3. DIAGNOSTIC**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutaţii de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie şi/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greţuri, vărsături şi/sau diaree şi/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH dozare proteică şi/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 şi 2. În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

**4. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

În programul de tratament cu pdC1-INH (tratament şi prevenţie pre-procedurală) pot fi incluşi pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. Iniţierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament acesta va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, iniţial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

**5. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea pdC1-INH în perioada de sarcină, dar care nu au indicat reacţii adverse asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului, administrarea acestuia la gravide şi în perioada de alăptare trebuie să se facă numai dacă există o indicaţie clară în acest sens.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

**6. MOD DE ADMINISTRARE**

pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă, sub 2 denumiri comerciale, respectiv Cinryze (pdC1-INH 10 mg/ml) şi Berinert (pdC1-INH 500 UI). Un flacon de pdC1-INH soluţie reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.

După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat.

pdC1-INH se administrează prin injecţie intravenoasă, cu un debit de 1 ml/minut.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienţii cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A şi B.

Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 şi 25°C.

pdC1-INH (10 mg/ml, 500 UI) poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

**7. DOZE:**

**A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar:**

**a. Adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani):**

pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.

pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă la primele semne de atac.

**b. Copii (2 - 11 ani):**

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare

- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecţie intravenoasă

- Greutate 10 - 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare

- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecţie intravenoasă

**B. Tratamentul pre-procedural:**

Indicaţii: intervenţii/proceduri medicale, chirurgicale şi stomatologice

**a. Adulţi:**

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii

- pdC1-INH 500 UI: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

**b. Adolescenţi (12 - 17 ani):**

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

**c. Copii (2 - 11 ani):**

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

- Greutate 10 - 25 kg

- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

**C. Tratamentul curativ de lungă durată (prevenţia de rutină a atacurilor):**

Indicaţii: recomandarea se va stabili individualizat în funcţie de severitatea bolii

**a. Adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani):**

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă la interval de 3 - 4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcţie de răspunsul individual.

**b. Copii (6 - 11 ani):**

- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza iniţială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare şi doza să trebuiască să fie ajustate în funcţie de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va decide continuarea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

**OBSERVAŢIE!**

Pe tot parcursul tratamentului de prevenţie de rutină a atacurilor precum şi în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie medicaţie de urgenţă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) şi acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

**8. PRESCRIERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

- pdC1-INH (10 mg/ml, 500 UI) poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicaţie, în funcţie de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, iniţial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcţie de vârsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcţie de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Pentru tratamentul atacului (de urgenţă): pe prima reţetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcţie de vârsta pacientului. Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicaţiei în jurnalul pacientului şi numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei şi orei administrării, localizării atacului şi numărul lotului medicaţiei utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/întreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 68, cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM**

**I. Definiţie**

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2 - 5 zile. Calitatea vieţii acestor pacienţi este profund alterată.

**II. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutaţii spontane), a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 şi 2 de AEE se stabileşte prin valori scăzute sub 50% faţă de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferenţe de manifestare clinică între cele două tipuri.

**III. Indicaţii terapeutice**

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH) la pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste.

**IV. Criterii de includere în tratament**

În programul naţional de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienţii cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficienţă de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

**V. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Se recomandă precauţie la pacienţii cu boală cardiacă ischemică acută şi accident vascular cerebral recent. Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide şi lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potenţial letal), în absenţa disponibilităţii concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaşte dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează şi doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la icatibant nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

**VI. Mod de administrare**

Icatibant se administrează subcutanat, de preferinţă în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare şi prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 şi 25°C).

**VII. Doze**

Adulţi: doza recomandată este de 30 mg icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În majoritatea cazurilor, o singură injecţie cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obţine o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecţie cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecţie nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecţie de icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecţii cu icatibant.

Copii şi adolescenţi: doza recomandată este în funcţie de greutatea corporală, după cum urmează:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 12 - 25 kg | 10 mg (1,0 ml) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 26 - 40 kg | 15 mg (1,5 ml) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 41 - 50 kg | 20 mg (2,0 ml) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 51 - 65 kg | 25 mg (2,5 ml) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Peste 65 kg | 30 mg (3,0 ml) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

La copil nu se administrează doza/atac.

**VIII. Monitorizarea tratamentului**

O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei.

Intubarea traheală, traheotomia şi alte tratamente eficace în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecţiei, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituţie medicală.

**IX. Prescriptori**

Icatibant este prescris de medicii din specialităţile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă şi medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE.

Iniţial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienţilor cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicaţie neutilizată după termenul de expirare.

Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripţii şi numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu a datei şi orei administrării, localizării atacului şi lipirea etichetei medicaţiei înaintea fiecărei noi prescripţii.

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 69 cod (C002I): DCI ALPROSTADILUM***

***I. Definiţia afecţiunii:***

*Boala arterială periferică (BAP) a membrelor inferioare - evoluţia progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic şi clinic.*

*BAP DE TIP DEGENERATIV:*

*- aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferenţială*

*- senile - predomină scleroza şi depunerile de calciu, fiind circumferenţiale*

*- diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza*

*- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole*

*BAP DE TIP INFLAMATOR:*

*- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)*

*- panvasculita de etiologie necunoscută*

*- interesează arterele şi venele la indivizi tineri 20 - 40 ani*

*- apare la mari fumători, de sex masculin*

*- evoluează inexorabil spre necroza extremităţilor*

***II. Stadializarea afecţiunii:***

*- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective*

*- Stadiul II: alterarea perfuziei însoţită de claudicaţie intermitentă;*

*- Stadiul III: durere ischemică de repaus;*

*- Stadiul IV: ulceraţie ischemică, necroză, gangrene.*

***III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:***

*Pacienţii diagnosticaţi cu BAP a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil şi la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au şanse de succes reduse, au eşuat anterior sau, mai ales, când singura opţiune rămasă este amputaţia.*

***IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadil)***

***NOTĂ:***

*Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluţia trebuie administrată imediat după reconstituire. În situaţia în care, după primele 2 - 3 zile de administrare, pacientul nu prezintă reacţii adverse sau complicaţii, tratamentul cu administrare intravenoasă poate fi continuat în regim ambulatoriu, sub supraveghere medicală, dacă medicul curant apreciază că există în ambulatoriu personal specializat în monitorizarea funcţiei cardiovasculare şi facilităţi de îngrijire adecvate.*

*Administrare intravenoasă:*

*Doza recomandată este de 40 µg alprostadil (2 fiole x 20 µg/ml), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează o dată pe zi, iar în cazurile cu simptomatologie clinică severă până la de două ori pe zi.*

*Alternativ, se poate administra o doză de 60 µg alprostadil (3 fiole x 20 µg/ml), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 3 ore.*

*La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 - 20 µg alprostadil diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcţie de evoluţia clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală recomandată (40 µg alprostadil).*

*Administrare intraarterială: (de excepţie)!*

*Doza recomandată este de 10 µg alprostadil (1/2 fiolă de 20 µg/ml), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezenţa necrozelor, doza poate fi crescută la 20 µg alprostadil (o fiolă x 20 µg/ml), atât timp cât toleranţa pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.*

*Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1 - 0,6 ng/kg şi minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4 - 1/2 fiole de alprostadil 20 µg/ml), în funcţie de toleranţă şi de gravitatea afecţiunii.*

*Administrare intravenoasă şi intraarterială:*

*Volumul lichidian perfuzat pacienţilor cu insuficienţă renală şi celor care datorită unei afecţiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricţionat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.*

*După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu alprostadil. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de alprostadil trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*Pacienţii care primesc alprostadil, în special cei cu tendinţă la dureri intense, insuficienţă cardiacă, edeme periferice sau insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizaţi pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcţiei cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi a echilibrului hidric) şi, dacă este necesar, monitorizarea greutăţii, măsurarea presiunii centrale venoase şi monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariţia simptomelor de hiperhidratare, volumul de alprostadil perfuzat nu trebuie să depăşească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcţia cardiovasculară.*

*Alprostadil trebuie administrat de către medici cu experienţă în tratarea BAP a membrelor inferioare, care sunt familiarizaţi cu monitorizarea funcţiei cardiovasculare şi dispun de facilităţi de îngrijire adecvate, în unităţi specializate.*

*În caz de apariţie a reacţiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.*

*Unele din medicamentele cu substanţa activă altprostadil conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze aceste medicamente.*

*Prudenţă la pacienţii care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.*

***VI. Criterii de excludere din tratament:***

*- Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Disfuncţii cardiace cum sunt insuficienţă cardiacă clasa III şi IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient/neadecvat controlată, stenoză şi/sau insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele şase luni.*

*- Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.*

*- Insuficienţă hepatică acută sau insuficienţă hepatică severă cunoscută (inclusive în antecedente)*

*- Istoric de accident vascular cerebral în ultimele 6 luni.*

*- Tendinţă la sângerare cum este cea existentă la pacienţii cu ulcer gastric şi/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.*

*- Disfuncţie renală (oligoanurie)*

*- Femei gravide sau care alăptează.*

***VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)***

*După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienţi au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienţilor la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienţi care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidenţe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori. Dacă pacientul este cunoscut de medicul curant, a tolerat bine tratamentul, cura poate fi repetată în ambulator.*

***VIII. Prescriptori -*** *Evaluarea clinică a pacienţilor, recomandarea terapeutică şi iniţierea tratamentului se face de către medici de specialitate cu experienţă în tratarea BAP a membrelor inferioare.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 70, cod (C003I): DCI IVABRADINUM**

**I. INDICAŢII**

- Tratamentul bolii coronariene ischemice

- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulţi cu boală coronariană ischemică şi ritm sinusal. Ivabradina este indicată:

• la adulţi care au intoleranţă sau contraindicaţie la beta-blocante

• în asociere cu beta-blocante la pacienţi insuficient controlaţi cu o doză optimă de beta-blocant şi a căror frecvenţă cardiacă este > 60 bpm.

**II. TRATAMENT**

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi şi în funcţie de efectul clinic şi cel asupra frecvenţei cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se creşte la 2 x 7,5 mg/zi.

**III. PRESCRIPTORI**

Tratamentul este iniţiat de medici cardiologi/medici specialişti de medicină internă şi medici de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 71, cod (C004I): DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI**

**I. INDICAŢIE**

• Post-infarct miocardic cu fracţie de ejecţie < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită

• în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinaţii cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

**II. Stadializarea afecţiunii**

**III. Criterii de includere** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

**IV. Tratament** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)

- În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4 g/zi.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Se recomandă ca agenţii de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizaţi numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obţine rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenţi, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanţa dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienţii care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunităţii continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igieno-dietetic şi a profilului lipidic.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)

- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).

**VII. Prescriptori**

Tratamentul este iniţiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet şi boli de nutriţie, nefrologie şi este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză şi pe durata recomandată de medicul care iniţiază tratamentul.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 72, cod (C008N): DCI IRBESARTANUM**

**Definiţii**

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (± HTA ± reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (± HTA ± reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat şi 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absenţa infecţiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate şi a insuficienţei cardiace.

**Indicaţii**

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA şi eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA şi eRFG > 30 mL/min.

**Tratament**

**Obiective**

a. Dispariţia/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;

b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;

c. Reducerea degradării funcţiei renale.

**Doze**

300 mg/zi, în priză unică.

**Întreruperea tratamentului**

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creşterea cu > 30% a creatininei serice faţă de valoarea bazală, în absenţa altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală şi impune evaluare şi tendinţa la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicaţii asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluţia spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

**Monitorizare**

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni şi apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) şi potasiul seric.

**Prescriptori**

Medici nefrologi şi diabetologi.

**Evaluarea riscului cardiovascular global şi managementul riscului - Algoritm**

Numele pacientului \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Sex \_\_\_\_\_\_ Vârsta \_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 1. Screening de FR CV: Evaluează anamnestic următoarele şi măsoară TA: |

| Fumat V #, HTA, D is L, AHC CV, BCV - |

| manifesta D7 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| || || || || ||

\_\_\/\_\_ \_\_\_\_\_\/\_\_\_\_ \_\_\_\_\/\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\/\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_ ||

| Fără | |Fumat >/= 1| |Vârstă |Istoric | | \_ | ||

| FR | |ţigară - zi| | \_ |Dis L sau| ||\_| Boli | ||

| | | | ||\_| >/= 45,|Me anti L| |cerebrovasc.: | ||

| | | | | \_ |AHC: BCV | |AVC ischemic, | ||

| | | | ||\_| >/= 55 | \_ | |Hemoragie cerebrală|\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_

| | | | |HTA |la |\_| | | \_ | \_ |

| | | | |confirmată |< 55. | ||\_| Boli cardiace: ||\_| HCst T |

| | | | |- Me aHTA | | |IMA, AP, Revasc. |>/= 320 mg%|

|\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |Coronar, IC C | |

|| || | \_ | \_ |

|| || || ||\_| Boli renale: ||\_| LDL >/=|

|| \_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_ |Nefrop. DZ, IRC: Cr|240 mg% |

|| | Determinare | | \_ |izolat |

|| | laborator a jeune: | |> 1,4 mg/dl (|\_|), | |

|| | Cst. Total şi | | \_ | |

|| | Glicemie | |> 1,5 mg/dl (|\_|), | \_ |

|| | | | ||\_| HTA >/=|

|| | Determinare RCV | |Purie > 300 mg/24 h|180/110 |

|| | harta SCORE | | \_ |mmHg |

|| | Risc de BCV fatală | ||\_| Boli vasculare |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| | la 10 ani | |periferice |

|| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | \_ |

|| /\ || /\ ||\_| Retinopatie |

|| / \ || / \ |HTA avansată: |

|| /RCV \ || /RCV \ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| /global\ || /global\ ||

|| \ < 5% / || \ / ||

|| \_\_\_\_\_\_\_\ / || \ /\\ ||

|| | + HTA |\ / || \ / \\ ||

|| |\_\_\_\_\_\_\_| \/ || \/ \\ ||

|| || || \_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_ | |

|| | Afectare de organe ţintă? | | Managementul RCV crescut |

|| | \_ | ===>| |

|| | |\_| HVS | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| | ECG: I. Sokolov-Lyon > 38 mm, | ||

|| | I. Cornell > 2440 mm \* ms | ||

|| | Ecografie cord: I. masa VS la | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|| | B >/= 125 g/m2, F >/= 110 g/m2 | | Ţinte! |

|| | \_ | | |

|| | |\_| Creatinina plasmatică | | Fumat 0 |

|| | \_ | | |

|| | |\_| > 1,3 - 1,5 mg/dl, | | Dietă tip mediteranean |

|| | \_ | | |

|| | |\_| > 1.2 - 1.4 mg/dl | | Exerciţiu fizic: |

|| | \_ | | |

|| | |\_| Microalbuminurie | | 5 x 30 - 45 min/Sapt |

|| | (30 - 300 mg/24 h) | | |

|| | \_ | | Aspirină |

|| | |\_| Plăci de aterom la Echo | | |

|| | vase: | | Statină |

\/ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | IECA |

| Managementul | | Managementul RCV | | |

| RCV mic | | moderat | | Control glicemic optim |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | < \*7% |

|| || | |

\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Glicemie a jeune < 126 mg%|

| Ţinte: | | Ţinte: | | |

| Fumat 0 | | Fumat 0 | | TA < 140/90 mmHg \* |

| Stil de viaţă | | Dietă tip mediteranean| | \* 130/80 mmHg |

| sănătos | | Exerciţiu fizic: | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | 5 x 30 min/Sapt |

| | | TA < 140/90 mmHg |

| | | IMC < 25 kg/m2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M2**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS***

***Indicaţii:***

***Indicaţia 1:*** *Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.*

***Indicaţia 2:*** *Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienţi adulţi cu cardiomiopatie (ATTR-CM)*

***Posologie şi monitorizare:***

***Pentru indicaţia 1*** *- Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.*

*Doza: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.*

*Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienţilor cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienţii şi să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienţii supuşi unui transplant hepatic.*

***Pentru indicaţia 2*** *- Tratamentul se iniţiază sub supravegherea unui medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu cardiomiopatie determinate de amiloidoza cu transtiretină (CM-ATTR).*

*Doză: 61 mg o dată pe zi, administrată oral*

*Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Administrarea tafamidis la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.*

***PRESCRIERE:***

***Pentru indicaţia 1***

*Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după* ***stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienţii adulţi****, într-o clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).*

*Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.*

*Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuieşte bolnavul. Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.*

***Pentru indicaţia 2***

*Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienţii adulţi (peste 18 ani) într-o clinică universitară de cardiologie, de către un medic primar cardiolog.*

*În caz de suspiciune la pacienţii cu antecedente medicale specifice, semne de insuficienţă cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experienţă în diagnosticul amiloidozei şi cardiomiopatiilor.*

*Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date ecocardiografice, electrocardiografice şi de rezonanţă magnetică cardiacă.*

***Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR*** *va include date pozitive la cel puţin una din investigaţiile următoare:*

*- scintigrafie cu bifosfonaţi (captare miocardică de gradul 2 sau 3),*

*- evaluare histologică (biopsie) din ţesuturi unde amiloidul poate fi identificat,*

*- testare genetică cu secvenţierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau wild type). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor şi a dozării lanţurilor uşoare kappa şi lambda la nivel plasmatic şi/sau urinar şi consult hematologic.*

*Dacă scintigrafia cu bifosfonaţi pozitivă grad 2 sau 3 este însoţită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă şi medici hematologi.*

***Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR*** *se stabileşte prin cel puţin două din următoarele:*

*- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereţi ventriculari stângi minim 12 mm, disfuncţie sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),*

*- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tadivă contrast difuză subendocardică sau circumferenţială, kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),*

*- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonaţi.*

*Se recomandă ca iniţierea tratamentului să se facă la pacienţi cu insuficienţă cardiacă în clasă funcţională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susţină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.*

*Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.*

*Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuieşte pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică şi paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a iniţiat tratamentul.*

***Grupe speciale de pacienţi***

*1.* ***Copii şi adolescenţi:*** *nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenţi*

*2.* ***Vârstnici:*** *nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcţie de vârstă ;*

*3.* ***Femei de vârstă fertilă:*** *nu există date de siguranţă în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum şi o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit.*

*4.* ***Insuficienţă hepatică şi renală:*** *Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 74, cod (C07FX05): DCI COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)**

**1. Definiţie afecţiune** - angină pectorală cronică stabilă

**2. Criterii de includere:** terapie de substituţie pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienţi adulţi cu ritm sinusal normal, a căror afecţiune este deja controlată cu metoprolol şi ivabradină administrate separat, în doze similare

**3. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucişată între beta-blocante)

- Bradicardie simptomatică

- Şoc cardiogen

- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)

- Bloc AV de gradul 2 şi 3

- Infarct miocardic acut sau pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) şi/sau insuficienţă cardiacă severă

- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică

- Insuficienţă cardiacă instabilă sau acută

- Pacienţi care urmează tratament inotrop intermitent cu agonişti de receptori beta

- Pacienţi dependenţi de pacemaker (frecvenţa cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)

- Angină pectorală instabilă

- Boală vasculară periferică severă

- Feocromocitrom netratat

- Insuficienţă hepatică severă

- Acidoză metabolică

- Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) şi nefazodonă

- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderaţi de CYP3A4 cu proprietăţi de reducere a frecvenţei cardiace

- Sarcină, alăptare şi femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

**4. Tratament**

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineaţa şi o dată seara.

Combinaţia trebuie utilizată doar la pacienţii a căror afecţiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenţei cardiace, ECG şi monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol şi ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvenţa cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienţi cu insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală şi clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică: poate fi administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Se recomandă precauţie atunci când se administrează la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată. Este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Vârstnici: poate fi administrat cu precauţie la pacienţii vârstnici

Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**5. Monitorizarea tratamentului**

Absenţa beneficiului în ceea ce priveşte rezultatele clinice la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce priveşte evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenţei cardiace: Dat fiind faptul că frecvenţa cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvenţa cardiacă în repaus, înaintea iniţierii tratamentului cu ivabradină şi pentru pacienţii trataţi cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenţei cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică şi pacienţilor cu frecvenţă cardiacă mică, în special atunci când frecvenţa cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.

Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenţia aritmiilor cardiace şi, foarte probabil, îşi pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau alte aritmii cardiace care interferă cu funcţia nodului sinusal. La pacienţii trataţi cu ivabradină, riscul de apariţie a fibrilaţiei atriale este crescut. Fibrilaţia atrială a fost mai frecventă la pacienţii care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienţilor trataţi cu ivabradină, pentru apariţia fibrilaţiei atriale (susţinută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitaţiilor, pulsului neregulat). Pacienţii trebuie informaţi asupra semnelor şi simptomelor de fibrilaţie atrială şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilaţia atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) şi desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizaţi.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o frecvenţă cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă de repaus scade şi se menţine la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit.

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvenţa cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranţă privind asocierea ivabradinei cu nitraţi şi blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită.

Insuficienţa cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienţi.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situaţii.

Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcţiei retiniene nu sunt cunoscute încă. Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcţiei vizuale. Precauţii speciale trebuie luate în cazul pacienţilor cu retinită pigmentară.

Precauţii generale legate de tratamentul cu betablocante

**6. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM***

***I. Indicaţii***

***Tratamentul pacienţilor adulţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică cronică cu fracţie de ejecţie redusă.***

***II. Criterii de includere***

***a) În caz de iniţiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):***

*1) pacienţi simptomatici, cu simptome de insuficienţă cardiacă, cu fracţie de ejecţie redusă, clasele NYHA II, III sau IV:*

*1.1) în ciuda tratamentului optim cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau blocanţi de receptor ai angiotensinei (BRA)*

*sau*

*1.2) cărora nu li se administrează în prezent IECA sau BRA*

*2) Fracţie de ejecţie </= 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac);*

***b) În caz de iniţiere a terapiei la pacienţii spitalizaţi:***

*Pacienţi spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă acută sau insuficienţă cardiacă cronică agravată, stabilizaţi hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracţie de ejecţie </= 40%.*

***c) Pentru continuarea terapiei la pacienţi aflaţi pe tratament cronic cu Sacubitrilum/Valsartanum, iniţiaţi în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate:***

*Document medical care să ateste că pacientul este de cel puţin 1 lună pe tratament cu Sacubitrilum/Valsartanum, la iniţiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct. a) sau b), după caz.*

***III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului***

*- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie iniţiat la pacienţii cu valori plasmatice ale potasiului de > 5,4 mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.*

*- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie administrat concomitent cu un IECA sau un BRA. Din cauza riscului posibil de apariţie a angioedemului la administrarea concomitentă cu un IECA, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie iniţiat timp de cel puţin 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu IECA.*

*- Dacă pacienţii prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică </= 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncţie renală), se recomandă reducerea dozei dacă nu s-a început cu doza minimă, ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.*

*- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie iniţiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi colestază (Child-Pugh clasa C), la pacienţii cu angiedem ereditar sau idiopatic*

*- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu se iniţiază la pacientele însărcinate (nu este recomandată administrarea în primul trimestru de sarcină şi este contraindicată în trimestrele al doilea şi al treilea de sarcină)*

***IV. Administrare***

***Iniţiere:*** *Doza iniţială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi). Poate fi avută în vedere o doză iniţială de 24/26 mg de două ori pe zi în funcţie de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Sacubitrilum/Valsartanum se poate iniţia în următoarele condiţii, îndeplinite cumulativ:*

*- pacienţi cu tensiune arterială sistolică >/= 100 mmHg;*

*- pacienţi cărora nu li se administrează concomitent un IECA sau BRA.*

***Continuare:*** *Doza iniţială se dublează la 2 - 4 săptămâni până la atingerea dozei ţintă de menţinere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).*

***Durata tratamentului:*** *tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialişti sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracţionate, în funcţie de evoluţia clinică a pacientului. Pentru menţinerea beneficiilor clinice, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum trebuie continuat pentru pacienţii a căror fracţie de ejecţie se ameliorează în urma tratamentului (inclusiv dacă fracţia de ejecţie este peste 40%, sub tratament).*

***Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală:***

*- la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [eGFR] 60 - 90 ml/min/1,73 m2) nu este necesară ajustarea dozei;*

*- la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (eGFR 30 - 60 ml/min/1,73 m2) trebuie avută în vedere o doză iniţială de 24 mg/26 mg x 2/zi;*

*- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (eGFR < 30 ml/min/1,73 m2) se recomandă precauţii şi o doză iniţială de 24 mg/26 mg x 2/zi, conform RCP.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*La iniţierea tratamentului sau în timpul creşterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială.*

*Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică sau tensiunea scade sub 95 mmHg, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitrilum/Valsartanum.*

*Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale şi a valorilor serice ale potasiului şi creatininei.*

*Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienţii care prezintă factori de risc pentru aceasta, cum sunt insuficienţă renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, cei care au un regim alimentar cu conţinut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagonişti de mineralocorticoizi. Dacă pacienţii prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, sau valorile plasmatice ale potasiului sunt > 5,4 mmol/l se recomandă ajustarea medicaţiei administrate concomitent, scăderea temporară a dozelor sau întreruperea administrării.*

***VI. Prescriptori:*** *medici specialişti cardiologi; medici specialişti de medicină internă; tratamentul poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM***

***I. Indicaţii şi criterii de includere***

*Adulţi (vârsta >/= 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) şi dislipidemie mixtă primară*

*Alirocumab este indicat la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:*

*- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau*

*- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.*

*Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*Doza iniţială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienţii care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (> 60%), tratamentul poate fi iniţiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).*

*Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul iniţierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcţie de riscul cardiovascular specific al pacientului şi răspunsul acestuia la tratament.*

*Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienţi trataţi cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.*

*Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Clase de risc | Ţinta de |***

***| | LDL-colesterol|***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***RCV*** *| Indivizi cu cel puţin una din următoarele: | < 55 mg/dl şi |*

*|* ***foarte*** *| • BCV aterosclerotică documentată clinic | reducerea cu |*

*|* ***crescut****| sau imagistic inechivoc. BCV | >/= 50% din |*

*| | aterosclerotică documentată clinic include | valoarea |*

*| | SCA (IMA sau angină instabilă), angina | pre-tratament |*

*| | stabilă, proceduri de revascularizare | |*

*| | coronariană, AVC şi AIT şi BAP. BCV | |*

*| | documentată imagistic include plăci | |*

*| | semnificative (> 50% stenoză) la | |*

*| | coronarografie sau CT cardiac sau | |*

*| | ultrasonografia arterelor carotide. | |*

*| | • DZ cu afectare de organ ţintă sau >/= 3 | |*

*| | FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de | |*

*| | ani | |*

*| | • BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 m2) | |*

*| | • Hipercolesterolemie familială cu BCV sau | |*

*| | alt FR major | |*

*| | • SCORE >/= 10%. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***RCV*** *| Indivizi cu: | < 70 mg/dl şi |*

*|* ***crescut****| • Nivel marcat crescut al unui factor de | reducerea cu |*

*| | risc, în mod particular valorile | >/= 50% din |*

*| | colesterolului > 310 mg/dL sau LDL | valoarea |*

*| | colesterol > 190 mg/dL sau TA >/= 180/110 | pre-tratament |*

*| | mmHg | |*

*| | • Hipercolesterolemie familială fără alt FR| |*

*| | major | |*

*| | • Pacienţii cu DZ cu durata >/= 10 ani, | |*

*| | fără afectare de organ-ţintă şi cu FR | |*

*| | adiţionali | |*

*| | • BRC moderată (RFGe = 30 - 59 mL/min/1,73 | |*

*| | m2) | |*

*| | • SCORE >/= 5% şi < 10% | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***RCV*** *| • Pacienţi cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip| < 100 mg/dl |*

*|* ***moderat****| 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durata < 10 | |*

*| | ani şi fără FR adiţionali | |*

*| | • SCORE >/= 1% şi < 5% | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***RCV*** *| • SCORE < 1% | < 115 mg/dl |*

*|* ***scăzut*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.*

*Alirocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului.*

*Pentru a administra doza de 300 mg, se efectuează consecutiv două injecţii a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.*

*Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.*

*Înainte de utilizare, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.*

***III. Monitorizarea tratamentului***

*Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ţinta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4 - 8 săptămâni.*

*După stabilirea dozei optime de alirocumab, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face iniţial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumab dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.*

*Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***V. Precauţii de administrare***

*Dacă apar semne sau simptome de reacţii alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab şi iniţiat un tratament simptomatic adecvat.*

*Alirocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m2).*

*Alirocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

***VI. Întreruperea tratamentului***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.*

***VII. Prescriptori***

*Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum şi cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 77, cod (C10BA05): DCI COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)**

**I. Indicaţie** - Tratament adjuvant la regimul alimentar ca tratament de substituţie pentru tratamentul adulţilor cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială şi nonfamilială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină şi ezetimib administrate concomitent în aceleaşi doze.

**II. Criterii de includere:** tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:

- controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

**III. Criterii de excludere:**

Contraindicaţii:

- Pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (atorvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;

- Pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);

- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;

- Pacienţii cu miopatie;

- Pacienţii trataţi concomitent cu glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C, sau sub tratament temporar cu acid fusidic pentru infecţii bacteriene.

**IV. Tratament**

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;

- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de atorvastatină şi ezetimib. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu medicamentele individuale şi după stabilirea dozelor adecvate este posibilă din nou schimbarea la combinaţia cu doză fixă în concentraţia corespunzătoare.

- Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat cu sau fără alimente, de preferat în acelaşi moment al zilei;

- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;

- Doza maximă recomandată este de 10 mg/80 mg pe zi.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

**VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 78, cod (C10BA06): DCI COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)**

**I. Definiţie** - Dislipidemie

**II. Criterii de includere:** tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:

• care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau

• ca terapie de substituţie la pacienţii controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

**III. Criterii de excludere:**

Contraindicaţii:

- la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;

- la pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);

- în timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;

- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);

- la pacienţii cu miopatie;

- la pacienţii trataţi concomitent cu ciclosporină.

**IV. Tratament**

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;

- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente;

- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;

- Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite;

- Utilizarea la pacienţii vârstnici: La pacienţii cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienţii cu insuficienţă renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.

- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 5 - 6). Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată (scor Child Pugh 7 - 9) sau severă (scor Child-Pugh > 9). Este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice active.

- Rasă: La subiecţii asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienţii de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze iniţiale de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creştere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienţii cunoscuţi ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.

- Administrarea la pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie: La pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie, doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 şi BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori de protează ce includ combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, şi/sau tipranavir).

**V. Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

**VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicină de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 79, cod (C10BX13): COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)**

**I. Indicaţii**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale şi care prezintă şi una din următoarele afecţiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă

**II. Criterii de includere**

Pacienţi cu vârstă de peste 18 ani care prezintă concomitent următoarele afecţiuni:

1) Hipertensiune arterial esenţială

şi

2) Una din următoarele tulburări ale metabolismului lipidic:

- Hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă),

- Dislipidemie mixtă (tip IIb)

sau

- Hipercolesterolemie familială homozigotă

şi la care tensiunea arterială esenţială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril şi indapamidă administrate individual şi concomitent, la aceleaşi doze ca şi în combinaţia în doză fixă

**III. Contraindicaţii**

- Pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, perindopril, indapamid) sau la oricare din excipienţi

- Pacienţii cu insuficienţă renală severă, cu clearance al creatininei sub 30 ml/min

- Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);

- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;

- Pacienţii cu miopatie;

- Pacienţi cu insuficienţă cardiacă decompensată netratată.

**IV. Precauţii şi situaţii speciale**

- La pacienţi cu clearance al creatininei sub 60 ml/min se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponentele din combinaţie. La pacienţii cu clearance al creatininei peste 60 ml/min nu este necesară modificarea dozei, dar se recomandă monitorizarea frecventă a creatininei serice şi a potasemiei în timpul tratamentului

- La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată nu este necesară ajustarea dozei.

- La pacienţii cu scoruri Child-Pugh 8 şi 9 se recomandă monitorizarea funcţiei hepatice şi renale în timpul tratamentului

- La pacienţii cu polimorfism genetic cunoscut, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină (a comprimatelor cu doza mai mică de rosuvastatină), deoarece prezenţa unor anumite tipuri de polimorfism poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale rosuvastatinei.

- Administrarea concomitentă cu alte medicamente: Riscul de miopatie (incluzând rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot creşte concentraţiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir şi/sau tipranavir. Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ şi, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situaţiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente şi rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent şi ajustarea cu atenţie a dozelor de rosuvastatină.

**V. Administrare**

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, recomandat dimineaţa înainte de micul dejun

Înainte de a trece la combinaţia în doza fixă, starea clinică a pacienţilor trebuie să fie controlată cu aceleaşi doze de substanţe active, administrate individual şi concomitent. Doza aleasă trebuie să fie aceeaşi cu a componentelor individuale ale combinaţiei administrate în momentul schimbării medicaţiei.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanţe active a combinaţiei, indiferent de motiv (de exemplu, o afecţiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariţia unei interacţiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficace.

**VI. Monitorizare**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 80, cod (CI01I): DCI BOSENTANUM**

**Introducere:**

Sclerodermia (SSc) este o afecţiune reumatică rară asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Ulceraţiile digitale sunt o complicaţie frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienţi. 32% dintre pacienţii cu SSc au ulceraţii recurente sau persistente, 30% au ulceraţii severe (cu evoluţie spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceraţiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputaţie sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanţe vasoconstrictoare cunoscute şi care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia şi remodelarea vasculară şi este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât şi pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienţii trataţi cu bosentan (studiul RAPIDS-1 şi studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi**, mai puţine **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunţat la pacienţii cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce priveşte vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

**I. Criterii de includere**

**1.** Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulaţiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **CRITERIU** | **SUBCRITERIU** | **SCOR** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|Afectare |Edem al degetelor |2 |

|cutanată |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| |Sclerodactilie |4 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|Leziuni |Ulceraţii digitale |2 |

|digitale |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|prezente |Cicatrici stelate |3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|Telangiectazii |Prezente |2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|Anomalii ale |La examenul capilaroscopic prezenţa |2 |

|capilarelor |megacapilarelor sau scăderea certă a | |

|patului |densităţii anselor capilare, eventual cu | |

|unghial |dezorganizarea arhitecturii reţelei capilare | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|Afectare |Hipertensiune arterială pulmonară documentată |2 |

|pulmonară |cel puţin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/ | |

| |pneumopatie interstiţială difuză documentată | |

| |prin tomografie pulmonară sau prin scăderea | |

| |capacităţii vitale < 60% din valoarea prezisă | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|Fenomen Raynaud|prezent |3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|Anticorpi |Ac anti-centromer |3 |

|specifici |Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) | |

| |Ac anti-ARN-polimerază III | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

|**Scor Total** | |**Scor** |

| | |**>/= 9** |

| | |**= ScS** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

**2.** Prezenţa unui **Ac antinuclear specific şi capilaroscopia cu pattern specific** sunt obligatorii pentru iniţiere tratament.

**3.** Prezenţa **ulceraţiilor actuale sau cel puţin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condiţiile unei bune complianţe la terapia standard.

**Ulceraţiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puţin a stratului epidermic.**

Cicatricile datorate ulceraţiilor, istoricul de gangrene/amputaţie, ulceraţiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicaţii.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiţii:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulceraţii active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**4.** Eşecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul şi prevenţia ulceraţiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecţie Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.

**II. Contraindicaţii**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• Insuficienţă hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;

• Concentraţii plasmatice iniţiale ale aminotransferazelor hepatice (AST şi/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului;

• Utilizarea concomitentă a ciclosporinei;

• Sarcină;

• Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure.

**III. Schema terapeutică**

Tratamentul cu Bosentan trebuie iniţiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreţinere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleaşi recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experienţa provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicaţie este limitată la 6 luni.

**IV. Monitorizarea eficacităţii**

Endpoint primar:

• reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament;

• tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceraţiilor dar un criteriu al eficacităţii constă în menţinerea unei ulceraţii vindecate timp de 12 săptămâni.

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calităţii vieţii:

• ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud şi ulceraţii cu > 50%;

• ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.).

**V. Monitorizarea efectelor adverse**

Valorile concentraţiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului şi ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentraţii plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creştere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentraţiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament şi apoi la intervale de 4 luni.

**SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII**

**Evaluarea ulceraţiilor**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|Mână | |Dimensiuni|Durere|Denudare|Cicatrice/|Calcifi-|Data|

|dreaptă| | | | |Detritus |cări |apa-|

| | | | | |necrotic | |ri- |

| | | | | | | |ţiei|

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget I | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget II | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget III| | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget IV | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget V | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

|Mână |Deget I | | | | | | |

|stângă |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget II | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget III| | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget IV | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

| |Deget V | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|

\*) Vor fi evaluate cu predilecţie ulceraţiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**Evaluarea calităţii vieţii**

HAQ\_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră obişnuite din ultima săptămână

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| |Fără nici o|Cu |Cu mare |NU |

| |dificultate|dificultate|dificultate|pot|

| |(0) |(1) |(2) |(3)|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **ÎMBRĂCARE ŞI ÎNGRIJIRE** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - Vă îmbrăcaţi singură, | | | | |

| inclusiv să vă încheiaţi la | | | | |

| şireturi? | | | | |

| - Vă spălaţi pe cap? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **RIDICARE** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - Vă ridicaţi de pe un scaun| | | | |

| obişnuit? | | | | |

| - Vă aşezaţi sau să vă | | | | |

| ridicaţi din pat? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **MÂNCAT** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - tăiaţi carne? | | | | |

| - Ridicaţi ceaşca sau | | | | |

| paharul plin la gură? | | | | |

| - Deschideţi o cutie nouă | | | | |

| de lapte? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **MERS** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - Vă plimbaţi în aer liber | | | | |

| pe teren plat? | | | | |

| - Urcaţi cinci trepte? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

Baston Dispozitive folosite pentru îmbrăcat

(cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar,

încălţător cu mâner lung)

Cadru ajutător pentru mers Ustensile special adaptate

Cârje Scaun special adaptat

Scaun cu rotile Altul (specificaţi)

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Îmbrăcare Mâncat

Ridicare Mers

**Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră din ultima săptămână**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| |Fără nici o|Cu |Cu mare |NU |

| |dificultate|dificultate|dificultate|pot|

| |(0) |(1) |(2) |(3)|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **IGIENA PERSONALĂ** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - vă spălaţi şi să vă | | | | |

| ştergeţi pe corp? | | | | |

| - faceţi o baie în cadă? | | | | |

| - vă aşezaţi şi să ridicaţi | | | | |

| capacul de pe WC? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **ÎNTINDERE** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - vă întindeţi şi să | | | | |

| coborâţi un obiect de 2,5 kg| | | | |

| (cum ar fi un pachet de | | | | |

| zahăr) aflat deasupra | | | | |

| capului? | | | | |

| - vă aplecaţi să adunaţi | | | | |

| haine de pe jos? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **APUCAREA UNOR OBIECTE** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - deschideţi portierele | | | | |

| maşinii? | | | | |

| - deschideţi borcane deja | | | | |

| desfăcute? | | | | |

| - deschideţi şi să închideţi| | | | |

| robinetul? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **ACTIVITĂŢI** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - Faceţi drumuri scurte, ca | | | | |

| de exemplu să mergeţi la | | | | |

| cumpărături, la poştă sau să| | | | |

| cumpăraţi ziarul? | | | | |

| - Vă urcaţi şi să coborâţi | | | | |

| din maşină? | | | | |

| - Faceţi diverse treburi în | | | | |

| gospodărie cum ar fi | | | | |

| folosirea aspiratorului sau | | | | |

| grădinăritul? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

Colac de WC încălţat Cadă de baie cu bară de sprijin

Dispozitiv/scaun special Dispozitive cu mâner lung pentru

montat în cadă apucat

Desfăcător de borcane Dispozitive cu mâner lung pentru

(pentru borcane deja desfăcute) a vă spăla pe corp

Altul

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Igiena personală Apucarea şi desfacerea unor obiecte

Întindere Cumpărături şi treburi gospodăreşti

Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activităţile dumneavoastră?

Nu interferă ................................... limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulceraţiile cu activităţile dumneavoastră?

Nu interferă ................................... limitare severă

Data .................. Semnătură pacient .............

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|Evaluare | Valoarea iniţială | Data evaluării | Valoarea actuală |

| | | iniţiale | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|HAQ-DI | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|VAS Raynaud | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|VAS ulceraţii| | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Prescriptori**

Medici din specialitatea reumatologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 81, cod (D002L): DCI ACITRETINUM**

**I. Definiţia afecţiunii:** afecţiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).

**II. Stadializarea afecţiunii:** nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

**III. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

a. Diagnostic de afecţiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog

b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimţământului informat (vezi anexă)

c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

**IV. Tratament** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Pentru adulţi doza de iniţiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreţinere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni

b. Pentru copii doza de iniţiere este maxim 35 mg/zi

c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

**V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

a. Monitorizarea clinică şi paraclinică a tratamentului se realizează: la iniţierea tratamentului, la o lună de la iniţiere, la 3 luni de la iniţiere şi apoi trimestrial

b. Monitorizarea clinică urmăreşte suprafaţa leziunilor, îndurarea leziunilor şi descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă; se monitorizează şi semnele şi simptomele hipervitaminozei A

c. Monitorizarea paraclinică urmăreşte: funcţia hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatice, pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă (radiografii osoase)

**VI. Criterii de excludere** din tratament:

- Apariţia de reacţii adverse

- Pacient non-responder după 3 luni de la iniţierea tratamentului

- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare

**VII. Reluare tratament** (condiţii) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

**VIII. Prescriptori:** medicul de specialitate dermatologie/venerologie

**#M12**

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 82 cod (D11AH05)****] \*\*\* Abrogat*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM***

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM***

***1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum***

*A. Pacienţi cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică şi valori ale prolactinei serice >/= 100 ng/ml sau de > 4 X valoarea sup. a normalului pentru sex.*

*B. Pacienţi cu prolactinoame* ***rezistente la tratamentul cu bromocriptină*** *- rezistenţa fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei şi/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.*

*C. Pacienţi cu prolactinoame care au dovedit intoleranţă (datorită reacţiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.*

*D. Pacienţi cu prolactinoame operate, în condiţiile persistenţei unui rest tumoral funcţional.*

*E. Adenoamele cu secreţie mixtă de GH şi prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.*

*F. Pacienţi cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceştia.*

*G. Pacienţi cu sindrom de tijă hipofizară şi hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.*

*H. Pacienţi cu Boala Cushing, cu persistenţa bolii post chirurgical şi/sau radioterapie, sau pacienţi cu Boala Cushing forma severă, în vederea pregătirii intervenţiei chirurgicale.*

*I. Pacienţi cu adenoame hipofizare nefuncţionale, persistente şi evolutive post chirurgie şi/sau radioterapie.*

***2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):***

*A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienţă hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:*

*a) Valori ale prolactinei serice bazale >/= 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcţională:*

*- excluderea unei sarcini în evoluţie: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG*

*- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicaţiei timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL*

*- insuficienţa tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);*

*- insuficienţa hepatică sau renală severe;*

*- excluderea prezenţei macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);*

*b) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.*

*B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor pentru alte terapii (susţinute prin documente anexate).*

***3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu cabergolinum:***

*- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină*

*- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).*

*- În cazul macroprolactinoamelor şi:*

*• GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH*

*• Ex. oftalmologie: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenţie este cel chirurgical, cu excepţia modificărilor minime de câmp vizual.*

*- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.*

*4. Evaluări hormonale şi imagistice (RMN) pentru pacienţii cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncţional*

*- Istoricul tratamentelor anterioare*

*- Dovada RMN a persistenţei bolii şi a caracterului său evolutiv*

*- Dozări hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazonă 1 mg)*

***II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM***

*Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei tineri) şi de:*

*a. dimensiunile adenomului şi eventuală extensie extraselară, cu excepţia sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN şi examen oftalmologic).*

*b. existenţa insuficienţei hipofizare asociate;*

*c. dorinţa de concepţie în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.*

***III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM***

*Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).*

*Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

*Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creşterea progresivă a dozelor până la obţinerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariţia reacţiilor de intoleranţă.*

*Doza iniţială este de 0,25 - 0,5 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcţie de controlul simptomatologiei şi al secreţiei tumorale până la o doză maximă de 3 - 4 mg/săptămână. Ocazional, la pacienţi rezistenţi dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizării prolactinemiei) şi dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% în termen de 1 an), se poate creşte progresiv doza până la 11 mg/săptămână. (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011).*

*Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.*

*În cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiţia ca examenul RMN să constate dispariţia prolactinomului sau persistenţa unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% faţă de cele iniţiale, dar constante la cel puţin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariţia valorilor patologice reprezentând indicaţie de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se menţin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă şi imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staţionar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.*

***IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un* ***medic specialist endocrinolog****, numit mai jos* ***medic evaluator****.*

***1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):***

*A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.*

*Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei şi în funcţie de caz a celorlalţi tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei şi dozarea testosteronului la bărbaţi, pentru aprecierea funcţiei reproductive.*

*Evaluarea imagistică se va face în funcţie de dimensiuni şi de prezenţa complicaţiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.*

*B. După stabilirea dozei de cabergolină care menţin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepţia adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).*

***2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienţii cu prolactinom:***

*A. Criterii de control terapeutic optim:*

*• Simptomatologie controlată*

*• Valori normale ale prolactinei*

*• Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile iniţiale*

*B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:*

*• Simptomatologie controlată*

*• Valori normale ale prolactinei*

*• Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile iniţiale*

*C. Criterii de control terapeutic minim:*

*• Simptomatologie controlată*

*• Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menţinerea lor </= 2 x normal)*

*• Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar*

***3. Criterii de ineficientă terapeutică:***

*• Menţinerea insuficienţei gonadice (clinic şi hormonal)*

*• Valori ale PRL > 2 x normal*

*• Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar*

*• Neinfluenţarea parametrilor hormonali în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la iniţierea tratamentului*

***V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM***

*- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepţia pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opţional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)*

*- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;*

*- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;*

*- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.*

*- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/săpt în cazul adenoamelor nefuncţionale.*

*- Absenţa diminuării parametrilor hormonali (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.*

***VI. PRESCRIPTORI***

*Iniţierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face şi de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoare.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 84, cod (G002N): DCI ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST**

**Combinaţii**

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstrelor ca urmare a pierderii activităţii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convenţional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcţie de factori multipli, deşi simptomele ce reflectă declinul activităţii ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive şi de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului şi aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariţia osteoporozei, boli cardiovasculare, modificări psihice şi alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporţională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie şi prevenţia/tratarea osteoporozei şi reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice şi pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbţie sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos şi previne pierderea de masă osoasă, reducând riscul de osteoporoză şi de fractură.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

**1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate**

A. Paciente cu menopauză timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radic;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;

- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ţintit pentru simptome vulvo-vaginale;

- prevenţia osteoporozei de postmenopauză; dacă indicaţia este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. anamneza şi examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigaţii paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;

- examen Babeş-Papanicolau;

- mamografie bilaterală;

- evaluarea densităţii minerale osoase - examen DXA - în prezenţa factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.

- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;

- investigarea tulburărilor de coagulare.

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:**

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.

- consult cardiologic cu EKG.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) şi de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

Tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicaţia va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvenţială sau continuă a progestativului; cea mai obişnuită schemă terapeutică este cea secvenţială de mimare a secreţiei şi a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0,625 mg de Estrogeni Conjugaţi sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alţi produşi) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în acelaşi regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0,7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinaţii estro-progestative fără pauză caracteristică regimurilor secvenţiale. Dozele de estrogeni sunt aceleaşi cu cele menţionate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite şi utilizarea unor doze mai mici (2,5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0,35 mg Norethindrone, Cyproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absenţa sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**.

**1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

- clinică - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;

- examen ginecologic - bianual;

- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic

- iniţial la 3 luni, apoi bianual;

- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;

- mamografie bilaterală - anual;

- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.

- examen Babeş-Papanicolau - anual.

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor şi de troficitate

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică:**

- menţinerea simptomatologiei de tip vegetativ şi atrofic

- scăderea densităţii minerale osoase sau apariţia de fracturi de fragilitate

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

• Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici:

- cancer de sân prezent, trecut, suspect;

- alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;

- sângerare genitală nediagnosticată;

- hiperplazie endometrială netratată;

- trombo-embolism venos - tromboză venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;

- boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angină, infarct miocardic;

- HTA netratată;

- Boala hepatică activă;

- Dislipidemie severă;

- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau excipienţi;

- Porfiria cutanea tarda.

- Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;

- Migrena cu aură.

• Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.

• Durata terapiei peste 5 ani.

• Intervenţiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenţiei.

• Apariţia reacţiilor adverse la tratament;

• Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

**Prescriptori:** Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului, iniţiază tratamentul, ce poate fi continuat şi de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 85 cod (G003N): DCI FOLLITROPINUM ALFA***

***I. Definiţia afecţiunii:***

***Infertilitate:*** *absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.*

*Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.*

***INDICAŢII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)***

***OMS Grup I:*** *Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.*

*Nivel de prolactină normal.*

*Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)*

*Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH*

***OMS Grup II:*** *Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.*

*Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat sau letrozol.*

***II. Stadializarea afecţiunii:***

*Afecţiune cronică*

***Indicaţiile tratamentului:***

*1. Disfuncţii ovulatorii:*

*- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)*

*- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)*

*- Deficienţe ale fazei luteale*

*2. Infertilitate de cauză neexplicată*

*3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.*

***III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)***

*- Vârsta: minimă 18 ani*

*- Sex: feminin şi masculin*

*Parametri clinico-paraclinici:*

*- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina*

*- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului*

*- Frotiu Papanicolau - normal*

*- Culturi sterile din col şi sperma partenerului*

*- Uter şi cel puţin o trompă permeabile*

*- FSH bazal < 10 ml/ml*

*- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili*

***IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

*Femei care nu au ovulaţie şi au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruaţie deloc*

*Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.*

*Un protocol obişnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obţine un răspuns adecvat, dar nu excesiv.*

*Doza maximă zilnică nu trebuie să depăşească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze iniţiale mai mari decât în ciclul abandonat.*

*Când a fost obţinut un răspuns optim, se administrează o singură injecţie cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecţie cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.*

*Dacă se obţine un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul şi nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.*

*Femei care nu au ovulaţie, nu au menstruaţie deloc şi au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH*

*Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.*

*În funcţie de răspunsul individual, se poate creşte doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.*

*Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.*

*Când răspunsul optim a fost obţinut, trebuie administrată o singură injecţie de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecţie de follitropinum alfa şi lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.*

*Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit şi hCG nu se va mai administra.*

*Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent*

*Bărbaţi infertili cu deficite hormonale*

*Hipogonadism hipogonadotrop - la minim 6 luni de la iniţierea terapiei cu hCG cu lipsă de răspuns pe spermatogeneză*

***SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA SEXUL MASCULIN:***

*Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puţin 18 luni.*

***SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:***

*1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului*

*2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 acidului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)*

***În cazul unui răspuns prezent:***

*1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului*

*2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)*

*3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului*

***În cazul unui răspuns absent:***

*Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului*

***În cazul unui răspuns prezent:***

*Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 acidului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)*

*Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului*

***În cazul unui răspuns absent:***

*Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului*

***În cazul unui răspuns prezent:***

*Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)*

*Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului*

***În cazul unui răspuns absent:***

***Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.***

*Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.*

*Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.*

***În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:***

*Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.*

*Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

***Parametrii clinici:***

*Evaluarea cuplului:*

*a. Anamneza ambilor parteneri:*

*1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata în fertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.*

*2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne*

*3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.*

*4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)*

*b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului*

*c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament*

***Parametrii paraclinici:***

***I. Investigaţii paraclinice*** *ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:*

***INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ***

***A. Investigaţii generale:***

*- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului*

*- Hemoleucograma*

*- Grupa sanguină*

*- Screening pentru Hepatita B şi HIV*

*- Frotiu cervico-vaginal*

*- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani*

*- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă*

*- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului*

*- Monitorizarea ovulaţiei*

*- Ecografie genitală*

***B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:***

*- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B*

*- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria*

*- Histerosalpingografia*

*- Laparascopie*

*- Investigaţii imunologice*

*- Investigaţii genetice*

*- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului*

*- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală*

***INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN***

***Investigaţii generale***

***- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare abdomen, examenul genital - volum testicular, pilozitate***

***- Hemoleucograma***

***- Grupa sanguină***

***- Screening pentru Hepatita B şi HIV***

***- Spermocultură***

***- Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron***

***- Ecografie testiculară & prostată***

***- PSA***

***- Funcţie hepatică, glicemie, sideremie transaminaze***

***- Spermogramă - înainte de iniţiere***

***Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:***

***- Alte analize hormonale: funcţie tiroidiană, prolactină,***

***- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Urcaplasma, Toxoplasma, Listeria***

***- Investigaţii genetice***

***- feritină, transferină, CTLF***

***- investigaţii imunologice***

***MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI PACIENTELOR DE SEX FEMININ:***

***A. Ecografie transvaginală***

***Periodicitate:*** *în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului*

*Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.*

*• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanşarea ovulaţiei*

*• Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG*

*------------*

*\*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri*

*Se urmăreşte ecografic:*

*a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)*

*b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni*

***2. Analize hormonale:***

*- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv*

*- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal > 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)*

***Analize hormonale suplimentare:***

*- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă)*

*- Temperatura bazală*

***EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:***

*Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)*

*dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare*

*Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.*

***SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:***

*- reducerea dozei de FSH*

*- amânarea administrării de hCG (coasting)*

*- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)*

*- se poate face reducţie foliculară*

***EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:***

***Debut:*** *imediat postovulator*

***Forma uşoară:***

*- disconfort abdominal*

*- creştere în greutate*

*- distensie abdominală uşoară*

*- ovare de 5 - 8 cm diametru*

***Conduita terapeutică:***

*- tratament conservator, simptomatic, ambulator*

*- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei*

*- evitarea eforturilor şi a raportului sexual*

*- administrare de analgetice orale*

***Forma medie:***

*- greaţă, vomă, durere abdominală*

*- dispnee*

*- distensie abdominală, ascită moderată*

*- ovare < 12 cm diametru*

***Conduită terapeutică:***

*- tratament conservator, simptomatic, ambulator*

*- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei*

*- evitarea eforturilor şi a raportului sexual*

*- administrare de analgetice orale*

***Formă severă:***

*- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată*

*- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie*

*- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană*

***Conduită terapeutică:***

*- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică*

*- reechilibrare hidroelectrolitică*

*- administrare de albumină şi heparină*

*- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice*

*- paracenteză, toracocenteză*

***3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):***

*Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm*

*Estradiol > 150 pg/ml/folicul*

***4. Factori de risc PENTRU SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:***

*- vârsta tânără*

*- masă corporală redusă*

*- sindromul ovarelor polichistice*

*- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml*

*- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm*

*- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană*

***MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI SEX MASCULIN:***

***- Spermogramă***

***- ± Spermocultură***

***- Testosteron***

***Criterii de eficienţă a tratamentului***

***- Valori ale testosteronului în limite normale***

***- Spermogramă - obţinere spermatozoizi viabili***

***VI. Criterii de excludere din tratament:***

***1. Reacţii adverse:***

*Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi*

*Sindrom de Hiperstimulare Ovariană*

***2. Comorbidităţi:***

*- carcinom ovarian, uterin sau mamar*

*- tumori ale hipotalamusului şi hipofizei*

*- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice*

*- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută*

*- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina*

*- insuficienţa primară ovariană*

*- pentru sexul masculin - tumori testiculare, creşteri PSA - suspiciune carcinom de prostată*

***3. Sarcina şi alăptarea***

***4. Menopauza***

***VII. Reluare tratament (condiţii)*** *- doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată*

*În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.*

*Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.*

***VIII.*** *Prescriptori; Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 86, cod (G004N): DCI GANIRELIXUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**II. Tip de tratament**

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)**

- Condiţia esenţială - integritate anatomică şi funcţională a trompelor uterine.

- Ganirelixum se foloseşte împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.

- Infertilitate neexplicată

- Infertilitate datorată ostilităţii cervicale

- Endometrioză uşoară

- Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua a 2 a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0,25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.**

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absenţa maturării foliculare, totuşi experienţa clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum şi FSH trebuie administrate aproximativ în acelaşi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate şi folosite locuri diferite de injectare.

**Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului şi mărimii de foliculi în curs de maturare, şi nu bazat pe valorile estradiolului circulant.**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionică umană. Din cauza timpului de înjumătăţire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecţii precum şi intervalul între ultima injecţie şi injecţia de hCG nu trebuie să depăşească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineaţa, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanşării ovulaţiei. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecţie trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanşării ovulaţiei.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

**Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă.

- Tumori de ovar

- Hemoragii vaginale nediagnosticate

- Insuficienţă ovariană primară

- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Hipersensibilitate de hormonul GnRH

- Insuficienţa moderată sau severă a funcţiei hepatice

- Sarcină sau alăptare.

**Comorbidităţi:**

**Reacţii adverse:**

Ganirelixum poate provoca o reacţie cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o oră după injectare, incidenţa a cel puţin o reacţie locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum şi 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacţiile locale dispar în general în 4 ore după administrare.

Starea de rău a fost raportată la 0,3% din pacienţi.

**Profil Non-responder:**

- Vârsta > 40 ani

- Istoric de răspuns ovarian slab anterior

- Istoric de chirurgie ovariană

- AFC redus, volum ovarian redus

- Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

- Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

- Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/Ml)

- Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/ml)

**Non-compliant:**

Nu este cazul.

**VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

- 4 cicluri de tratament

**VIII.** Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competenţă în tratamentul infertilităţii.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 87, cod (G005N): DCI LEVONORGESTRELUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Indicaţii: menoragie idiopatică

**II. Stadializarea afecţiunii**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserţia sistemului intrauterin să se facă în condiţii optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

**III. Criterii de includere (**vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcţionale care depăşesc 80 de ml cantitativ şi 7 zile ca durată.

**IV. Tratament** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe braţul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

**V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reţine 5 ml sânge) şi prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Reacţii adverse:

Reacţiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare şi se răresc cu timpul. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacţii adverse raportate în ordinea frecvenţei au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash şi prurit), secreţii vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziţiei, greaţă şi edeme. Ocazional s-au raportat alte reacţii adverse: creştere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacţii adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacţii adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate şi dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puţin 3 luni.

Când este folosit în combinaţie cu terapia de substituţie hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an şi 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.

- Co-morbidităţi/Contraindicaţii

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componenţii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecţiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecţii ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiţii asociate cu creşterea sensibilităţii la infecţii; afecţiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder

- Nu este cazul

- Non-compliant

- Vedeţi reacţii adverse

**VII. Reluare tratament** (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 88, cod (G006N): DCI LUTROPINA ALFA**

**I. Definiţia afecţiunii:**

**Infertilitate:** absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

**INDICAŢII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

**OMS Grup II:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Afecţiune cronică

**Indicaţiile tratamentului:**

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficienţe de LH şi FSH.

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu Papanicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

La femeile cu deficienţă de LH şi FSH, obiectivul tratamentului cu lutropină alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecţii zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicaţie, toată experienţa clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obţinută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie şi a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creşterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creşteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obţinerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecţie cu lutropina alfa şi FSH trebuie administrată o injecţie unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanţelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulaţie poate duce la o insuficienţă prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare şi susţinerea fazei luteale.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

**SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA**

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI şi 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

**În cazul unui răspuns prezent:**

1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH şi 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a ciclului.

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului.

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua 15 a ciclului.

**În cazul unui răspuns absent:**

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare).

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament;

**Parametrii paraclinici:**

**1. Investigaţii paraclinice** ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigaţii generale:**

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

- Hemoleucograma

- Grupa sanguină

- Screening pentru Hepatita B şi HIV

- Frotiu cervico-vaginal

- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

- Monitorizarea ovulaţiei

- Ecografie genitală

**B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:**

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

- Histerosalpingografia

- Laparascopie

- Investigaţii imunologice

- Investigaţii genetice

- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

**INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

**MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

**A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau rhCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

------------

\*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

**Se urmăreşte ecografic:**

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

**2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

**Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă);

- Temperatura bazală;

**EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml); dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

**SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH;

- amânarea administrării de hCG (coasting);

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală);

- se poate face reducţie foliculară.

**EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma uşoară:**

- disconfort abdominal;

- creştere în greutate;

- distensie abdominală uşoară;

- ovare de 5 - 8 cm diametru.

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;

- administrare de analgetice orale.

**Forma medie:**

- greaţă, vomă, durere abdominală;

- dispnee;

- distensie abdominală, ascita moderată;

- ovare < 12 cm diametru;

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;

- administrare de analgetice orale;

**Forma severă:**

- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică;

- reechilibrare hidroelectrolitică;

- administrare de albumină şi heparină;

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice;

- paracenteza, toracocenteza;

**3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

**4. Factori de risc:**

- vârsta tânără;

- masă corporală redusă;

- sindromul ovarelor polichistice;

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană;

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

**1. Reacţii adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi.

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

**2. Comorbidităţi:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar;

- tumori active, netratate ale hipotalamusului şi hipofizei;

- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice;

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută;

- malformaţii incompatibile cu sarcina, ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina;

**3. Sarcina şi alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

**VIII.** Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 89, cod (G007N): DCI TIBOLONUM**

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale şi simptomatologia ei este consecinţa deficitului estrogenic prin declinul funcţiei hormonale ovariene.

Vârsta de apariţie a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitaţii, tulburări de somn, cefalee;

- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare;

- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecţii recurente de tract urinar, incontinenţă urinară;

- simptome cardiovasculare: creşterea incidenţei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creşterea colesterolului total şi a LDL colesterolului şi scăderea HDL cholesterol;

- osteoporoză şi fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creşterea resorbţiei osoase; femeile pierd în cursul vieţii cca 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, şold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate.

**Indicaţii terapeutice:**

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic);

- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare;

- prevenirea osteoporozei.

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani. Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

**Evaluarea iniţială** include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită;

- examen clinic;

- TA;

- Glicemie, TGO, TGP;

- examen ginecologic;

- mamografie;

- ecografie utero-ovariană (endometru);

- EKG, examen cardiologic.

**Monitorizarea tratamentului** se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

**Criterii de excludere din tratament:** istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

**Contraindicaţiile** terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru);

- HTA;

- Diabet zaharat;

- Astm bronşic;

- Lupus eritematos systemic;

- Epilepsie;

- Migrenă/cefalee severă;

- Otoscleroză;

- Sechele AVC, BCI;

- Boli hepatice;

**Prescriptori:** medici endocrinologi şi ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 90, cod (G008N): DCI FOLLITROPINUM BETA**

**I. Definiţia afecţiunii**

Anovulaţie cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice).

**II. Stadializarea afecţiunii**

Nu e cazul.

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Disfuncţii hipotalamo-pituitare OMS-2:

- Amenoree/oligomenoree.

- FSH prezent/scăzut.

- Prolactină normală.

- Ovar polichistic.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Există mari variaţii inter şi intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convenţională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvenţial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puţin 7 zile, până la 14 zile.

**Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare.**

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

**Anovulaţia cronică:**

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creşterea foliculară şi/sau concentraţiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creştere zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menţine doza zilnică până când se obţin condiţiile preovulatorii.

Condiţiile preovulatorii se obţin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puţin 18 mm diametru şi/sau sunt atinse concentraţiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l)

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta şi ovulaţia poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentraţiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenţa unor foliculi preovulatori multipli care depăşesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţă activă.

- Tumori de ovar.

- Hemoragii vaginale nediagnosticate.

- Insuficienţă ovariană primară.

- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice.

- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina.

- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

- **Comorbidităţi:**

**Reacţii adverse:**

Reacţii locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roşeaţă, edem local, mâncărime, majoritatea fiind uşoare şi trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacţii generalizate incluzând eritem, urticarie, erupţie cutanată şi prurit. În cazuri foarte rare, ca şi la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- **Profil Non-responder:**

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/Ml)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/Ml)

- **Non-compliant:**

Nu este cazul.

**VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

- 4 cicluri de tratament

**VIII.** Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 91, cod (G009N): DCI SOLIFENACINUM SUCCINAT**

**I. Definiţia afecţiunii**

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecţiune complexă caracterizată prin imperiozitate micţională însoţită sau nu de incontinenţă urinară, asociată de obicei cu polachiurie şi nocturie, în absenţa infecţiei sau a altei patologii dovedite (definiţie ICS - Societatea Internaţională de Continenţă).

**II. Stadializarea afecţiunii**

TIP SIMPTOME PREZENTE

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Vezica hiperactivă | **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată|

| "uscată" | cu **polachiurie** şi/sau **nocturie** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Vezica hiperactivă | **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată|

| "umedă" | cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, |

| | plus |

| | **Incontinenţă urinară** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Vezica hiperactivă cu | **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată|

| incontinenţă urinară | cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, |

| predominant prin | plus |

| urgenţă | **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă |

| | principală **incontinenţa urinară prin urgenţă**|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Vezica hiperactivă cu | **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată|

| incontinenţă urinară | cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, |

| predominant prin | plus |

| stress | **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă |

| | principală **incontinenţa urinară de stress** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Incontinenţă urinară | **Incontinenţă urinară la efort**, sau după |

| de stress | strănut sau tuse |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Tratamentul simptomatic al incontinenţei de urgenţă şi/sau frecvenţei crescute şi urgenţei micţiunilor, aşa cum pot apărea la pacienţii de sex feminin şi masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Doze şi mod de administrare**

**Doze**

Adulţi inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

**Populaţii speciale**

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă (clearance creatinină <= 30 ml/min) şi nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi trataţi cu precauţie fără a depăşi 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenţi ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alţi inhibitori potenţi ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate şi tolerabilitate pentru Solifenacinum succinat atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în tratamentul de lungă durată. (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: **Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85**)

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- **Contraindicaţii**

Solifenacinum succinat este contraindicat la:

- Pacienţii cu retenţie urinară, tulburări severe gastrointestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust şi la pacienţi cu risc pentru afecţiunile de mai sus.

- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului;

- Pacienţi sub hemodializă;

- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

- Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau cu insuficienţă hepatică moderată, aflaţi în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- **Reacţii adverse**

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului succinat, acesta poate produce reacţii adverse anticolinergice, în general uşoare până la moderate. Frecvenţa reacţiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacţie adversă raportată este uscăciunea gurii. Aceasta a apărut la 11% din pacienţii trataţi cu 5 mg o dată pe zi şi la 22% din pacienţii trataţi cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienţilor trataţi cu placebo. Severitatea reacţiei a fost în general uşoară şi nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informaţiile obţinute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**| Clasificarea MedDRA | Comune |Neobişnuite |Rare |**

**| pe sisteme şi organe | > 1/100, |> 1/1000, |> 1/10000, |**

**| | < 1/10 |< 1/100 |< 1/1000 |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

|Gastrointestinale |Constipaţie|Reflux |Obstrucţia |

| |Greaţă |gastroesofagian|colonului |

| |Dispepsie |Uscăciunea |Impastarea |

| |Durere |gâtului |fecalelor |

| |abdominală | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Infecţii şi infestări | |Infecţii de | |

| | |tract urinar | |

| | |Cistite | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Sistem nervos | |Somnolenţă | |

| | |Disgeuzie | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Tulburări oculare |Vedere |Uscăciune | |

| |înceţoşată |oculară | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Tulburări generale şi | |Oboseală | |

|la locul de | |Edemul | |

|administrare | |membrului | |

| | |inferior | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Tulburări toracice, | |Uscăciune | |

|respiratorii şi | |nazală | |

|mediastinale | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Tulburări | |Piele uscată | |

|dermatologice şi | | | |

|subcutanate | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Tulburări renale şi | |Dificultăţi |Retenţie |

|urinare | |micţionale |urinară |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacţii alergice. Totuşi, apariţia reacţiilor alergice nu poate fi exclusă.

- **Comorbidităţi**

**Atenţionări şi precauţii speciale**

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micţiunilor frecvente (insuficienţa cardiacă sau afecţiune renală). În cazul infecţiei urinare, se va iniţia un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauţie la pacienţii cu:

- risc crescut de retenţie urinară prin obstrucţie subvezicală semnificativă clinic;

- tulburări obstructive gastrointestinale;

- risc de motilitate gastrointestinală scăzută;

- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei </= 30 ml/min), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;

- insuficienţa hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;

- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol;

- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienţi sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonaţi);

- neuropatie autonomă.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţi cu etiologie neurogenică a hiperactivităţii detrusorului.

Pacienţilor cu probleme de intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactaza sau tulburări în absorbţia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

**Sarcina şi alăptarea**

**Sarcina**

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum succinat. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilităţii, dezvoltării embrionare şi fetale sau asupra naşterii. Riscul potenţial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauţie în administrarea la gravide.

**Alăptare**

Nu există date despre excreţia Solifenacinului succinat în laptele matern. La şoareci, solifenacinum succinat şi/sau metaboliţii săi au fost excretaţi în lapte, determinând o incapacitate de a supravieţui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- **Non-respondenţi**

Nu există date clinice.

- **Non-complianţi**

În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referinţă: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg şi 10 mg

**VII. Prescriptori**

Medicii specialişti ginecologi, urologi şi uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 92, cod (G010N): DCI TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT**

**Indicaţii**

**Tolterodina şi Solifenacin** fac parte **din arsenalul terapeutic de primă linie**, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinenţă urinară, frecvenţă crescută a micţiunilor** şi **incontinenţă prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca şi terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice şi enurezis nocturn.

**Tratament**

**Doze**

• **Tolterodinum**

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcţie de răspunsul individual şi toleranţă. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcţiei renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă şi nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

• **Solifenacinum**

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/zi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 93, cod (H003N): DCI CINACALCET HIDROCLORID**

**Indicaţii**

Cinacalcet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;

2. absenţa corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceştia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) şi hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei şi reducerea dozelor;

3. calcemie totală corectată >/= 8.4 mg/dL;

4. aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

**Doze**

Doza de iniţiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreţinere: între 30 - 180 mg/zi şi trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creşterea secvenţială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariţia hipocalcemiei:

- 30 mg/zi → 30 mg x 2/zi → 90 mg/zi → 60 mg x 2/zi → 90 mg x 2/zi, în funcţie de:

1. în funcţie de calcemie (clinic şi paraclinic):

a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menţinută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL şi/sau apariţia semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza de cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se creşte concentraţia calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaţilor vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL şi produsul fosfo-calcic < 55 mg2/dL2). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie şi reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creşterea calcemiei > 8,4 mg/dL şi dispariţia semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menţine aceeaşi doză;

b. peste 300 pg/mL - se creşte doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariţia hipocalcemiei;

c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).

2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.

3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

**Monitorizare**

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie şi produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

**Prescriptori**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 94, cod (H004E): DCI CETRORELIXUM**

**I. Definiţia afecţiunii:**

**Infertilitate:** absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:**

**1.** Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

**2.** Infertilitate de cauză neexplicată

**3.** Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

**CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

**OMS Grup II:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Afecţiune cronică

**Indicaţiile tratamentului:**

Prevenirea ovulaţiei premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu Papanicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic şi în condiţii ce permit instituirea de urgenţă a tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor alergice/pseudoalergice.

Următoarea injecţie poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor şi simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecinţele acesteia şi necesitatea unei intervenţii medicale imediate.

Conţinutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineaţa, fie seara. După prima administrare se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientei timp de 30 minute pentru siguranţa că nu apar reacţii alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situaţii trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulaţiei.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulaţiei.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcţie de răspunsul individual la tratament al pacientei.

**SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIŞTI GnRH (CETRORELIXUM):**

1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului;

2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcţie de ora administrării);

3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm);

4. Administrare de FSH 225 UI şi 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului;

5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm);

6. Administrare hCG 10000 UI în ziua 10 a ciclului

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne;

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament.

**Parametrii paraclinici:**

**1. Investigaţii paraclinice** ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigaţii generale:**

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

- Hemoleucograma

- Grupa sanguină

- Screening pentru Hepatită B şi HIV

- Frotiu cervico-vaginal

- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

- Monitorizarea ovulaţiei

- Ecografie genitală

**B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:**

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

- Histerosalpingografia

- Laparascopie

- Investigaţii imunologice

- Investigaţii genetice

- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

**INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

**MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

**A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau rhCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

------------

\*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

**Se urmăreşte ecografic:**

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei);

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni.

**2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv;

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l).

**Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă);

- Temperatura bazală.

**EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml);

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**;

Prezintă mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

**SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH;

- amânarea administrării de hCG (coasting);

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală);

- se poate face reducţie foliculară.

**EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma uşoară:**

- disconfort abdominal;

- creştere în greutate;

- distensie abdominală uşoară;

- ovare de 5 - 8 cm diametru;

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;

- administrare de analgetice orale;

**Forma medie:**

- greaţă, vomă, durere abdominală;

- dispnee;

- distensie abdominală, ascită moderată;

- ovare < 12 cm diametru;

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;

- administrare de analgetice orale;

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată;

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică;

- reechilibrare hidroelectrolitică;

- administrare de albumină şi heparină;

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice;

- paracenteză, toracocenteză;

**3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de măturare foliculară):**

- Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

- Estradiol > 150 pg/ml/folicul

**4. Factori de risc:**

- vârsta tânără;

- masa corporală redusă;

- sindromul ovarelor polichistice;

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

**1. Reacţii adverse:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienţi

- Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Comorbidităţi:** Paciente cu afecţiuni renale sau hepatice moderate sau severe

**3. Sarcina şi alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleaşi condiţii de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

**VIII.** Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE ŞI LA ADULŢI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREŞTERE***

*Tratamentul cu hormon de creştere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securităţii terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicaţiilor din acest protocol.*

***A. COPII***

***SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII***

*Promovarea pe termen scurt şi lung a unei creşteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creştere (GH), sindrom Turner, mutaţii SHOX, copii născuţi mici pentru vârsta gestaţională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.*

*Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ, atingerea înălţimii finale a populaţiei de referinţă, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menţionate.*

*Substituţia GH după închiderea cartilajelor de creştere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziţie.*

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE***

***I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH***

*I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la* ***copiii cu deficienţă demonstrabilă de hormon de creştere (GH)****, prin integrarea criteriilor auxologice cu investigaţii biochimice, hormonale şi auxologice.*

*Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ\*):*

*- Criteriul auxologic*

*- Talie </=* ***-2,5 DS*** *faţă de media pentru vârstă sau sex*

***sau***

*Talie între -2 şi -2,5 DS şi accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit*

***sau***

*Talie între -2 şi -2,5 DS şi talie mai mică cu* ***1,6 DS*** *sub talia ţintă genetic*

*- Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere faţă de vârsta cronologică*

*- Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreţiei GH (****anexa 1****) sau 1 test negativ şi o valoare a IGF-1 în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.*

*- Primingul este* ***obligatoriu*** *la fete >/= 13 ani şi la băieţi >/= 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar*

***Se recomandă*** *efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică >/= 10 ani şi băieţi >/= 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puţin de 2 DS sub media populaţiei de referinţă (în limite normale).*

*------------*

*\*) EXCEPŢII/SITUAŢII PARTICULARE:*

*Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creştere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.*

*- la această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului şi/sau neurochirurgului.*

*Pacienţii cu deficit de GH dobândit postoperator şi/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă şi sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.*

*Nou-născuţii\*\*), sugarii şi copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente şi/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) şi/sau coexistenţa a cel puţin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreţiei.*

*------------*

*\*\*) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie şi de o valoare GH < 5 ng/ml.*

***Nanismul idiopatic*** *este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 şi are aceeaşi indicaţie de principiu dacă îndeplineşte concomitent* ***toate*** *următoarele condiţii:*

*- au statură mai mică sau egală -3 DS faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex;*

*- statură mai mică de 2 DS faţă de talia medie parentală exprimată în DS;*

*- au VO normală sau întârziată faţă de vârsta cronologică;*

*- au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;*

*- fără istoric de boli cronice, cu status nutriţional normal (IMC >/= -2 DS pentru vârstă şi sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creşterii*

***Această indicaţie se codifică 251.***

*I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată* ***fetelor cu sindrom Turner şi copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleţie completă sau mutaţii).***

*Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:*

*- Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;*

*- Se recomandă iniţierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creşterii (talie sub -1,8 DS faţă de media populaţiei normale) şi părinţii/aparţinătorii sunt informaţi în legătură cu riscurile şi beneficiile acestei terapii;*

*- Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleţia unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca şi insuficienţă ovariană primară;*

*- La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenţei cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidenţiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezenţa la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauţie şi consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.*

***Această indicaţie se codifică 865.***

*I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu* ***boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp)*** *cu condiţia* ***să îndeplinească toate condiţiile de mai jos:***

*- talie </= -2 DS;*

*- criteriile de velocitate descrise la 1.1;*

*- status nutriţional optim;*

*- anomaliile metabolice minimizate;*

*- terapia steroidă redusă la minim.*

*În timpul terapiei este obligatoriu:*

*- Asigurarea unui aport caloric adecvat şi a unui aport proteic optim;*

*- Corectarea anemiei;*

*- Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);*

*- Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori faţă de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 şi PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);*

*- Administrare de derivaţi de vitamina D.*

***Această indicaţie se codifică 251.***

*I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la* ***copiii mici pentru vârsta gestaţională (SGA, MVG)*** *este indicată şi este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc* ***toate*** *următoarele criterii:*

*- Au greutatea la naştere sub 2 DS sau/şi lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaţionale (****anexa 2****);*

*- Au la 4 ani o statură </= -2,5 DS;*

*- Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;*

*- Au IGF-1 mai mic sau normal pentru vârstă.*

***Sindromul Russell Silver (SRS)*** *este considerat o formă de nanism SGA şi are aceeaşi indicaţie de principiu.*

*Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison -* ***anexa 3*** *- după efectuarea diagnosticului diferenţial).*

*Consideraţii de terapie:*

*- Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);*

*- Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;*

*- Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi avuţi în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate şi cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);*

*- Se recomandă temporizarea iniţierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.*

***Această indicaţie se codifică 261.***

***Consideraţii tehnice***

*Standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România -* ***anexa 4*** *(Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)*

*Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naştere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st -* ***anexa 2*** *(Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)*

*Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959*

*Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internaţional acceptat (IRP IS 98/574)*

*Valoarea limită (cut-off) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus*

*Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în* ***anexa 1***

*Diagnosticul şi tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.*

*DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată) / 2] x 0,72*

*Primingul se va realiza:*

*- la fete cu Oestrogel 1/2 regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi*

*- la băieţi cu testim/androgel 1/2 doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile*

*- atât la fete cât şi la băieţi β-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.*

***I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH (\* evaluări nu mai vechi de 3 luni, \*\* evaluări nu mai vechi de 6 luni):***

*- criterii antropometrice\**

*- radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă\*\*;*

*- dozare IGF-1\*;*

*- dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)\*\*.*

*- biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină\**

*- dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene\*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcţiei suprarenale sau gonadice\*.*

*- imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale\*\* (la pacienţii de la punctul 1.1).*

*- în funcţie de categoria de pacienţi eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular\*, excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).*

***II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ***

*Deficienţa staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situaţie "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.*

***III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ***

*Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecţiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creşterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situaţii de oprire definitivă a tratamentului") sau apariţia efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.* ***Se va folosi doza minimă eficientă şi dozele se vor manipula în funcţie de încadrarea diagnostică şi de răspunsul la terapie.***

***IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)***

*IV.1. Iniţierea şi monitorizarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (Bucureşti, Cluj, Tg. Mureş, Iaşi, Timişoara, Constanţa, Craiova, Sibiu) numit evaluator.*

*Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:*

*- auxologici*

*- de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcţie tiroidiană şi dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)*

*- clinic (efecte adverse)*

*- aderenţa la tratament*

*Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.*

*IV.2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:*

*În cursul primului an de tratament:*

*- în nanismul prin deficit GH un câştig DS talie de cel puţin 0,5*

*- în nanismele GH suficiente un câştig în DS talie de cel puţin 0,3*

*În cursul următorilor ani de tratament:*

*- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere.*

*Rezultatul reevaluării poate fi:*

*- Ajustarea dozei zilnice*

*- Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.*

*IV.3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:*

*- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi* ***sau***

*- Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an* ***sau***

*- Atingerea taliei dorite* ***sau***

*- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani*

*- Neîndeplinirea criteriului de eficienţă terapeutică specific de la punctul IV.2.*

***V. Prescriptori:*** *medici endocrinologi şi/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări.*

***B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE (COPILĂRIE-ADULT):***

*Perioada de tranziţie la pacienţii cu deficit de hormon de creştere (DGH) cu debut în copilărie - este definită ca o etapă de dezvoltare care începe la mijlocul adolescenţei până la 6 - 7 ani după atingerea înălţimii adulte.*

*Chiar dacă o viteză de creştere sub 2 cm pe an la un adolescent indică faptul că creşterea statură se încheie, o creştere somatică dependentă de hormonul de creştere (GH) va continua în următorii ani; hormonul de creştere are efecte asupra metabolismului osos şi lipidic, compoziţiei corpului şi calităţii vieţii (QoL), şi după atingerea înălţimii adulte;*

*Diagnosticul de DGH persistent este important, deoarece pacienţii necesită continuarea tratamentului cu hormon de creştere uman recombinant (rhGH) pentru a obţine mineralizarea completă a scheletului şi pentru a preveni potenţialele modificări ale compoziţiei corporale şi ale metabolismului lipidic găsite la adulţii cu DGH.*

*După oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creşterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de creştere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistenţă a deficitului GH şi oportunităţii iniţierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă.*

*Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1 - 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creşterii cu Somatropinum - de către medicul care a iniţiat şi monitorizat terapia în scopul promovării creşterii.*

***Retestarea nu este necesară*** *la:*

*• pacienţii în tranziţie cu deficite hormonale hipofizare multiple (>/= 3) indiferent de cauză şi niveluri scăzute de IGF-1 seric (< -2,0 SDS);*

*• la pacienţii cu defecte genetice dovedite care afectează axele hipotalamo-hipofizare;*

*• la pacienţii cu defecte structurale ale regiunii hipotalamo-hipofizare cu excepţia neurohipofizei ectopice*

*La aceşti pacienţi terapia cu rhGH poate fi continuată în scop substitutiv.*

***Pacienţi care se vor reevalua printr-un test de stimulare de GH în faza de tranziţie:***

*• pacienţi cu* ***DGH izolat idiopatic****, care au niveluri de IGF-1 seric normal - scăzute (între 0 şi -2 SDS) sau scăzute (< -2 SDS);*

*• pacienţi cu* ***DGH idiopatic*** *care asociază încă un deficit adenohipofizar;*

*• pacienţi cu* ***DGH izolat*** *cu hipoplazie hipofizară sau neurohipofiza ectopică;*

*• istoric de iradiere craniană (la aceşti pacienţi - se are în vedere retestarea şi mai târziu în timpul perioadei de tranziţie sau la vârsta adultă - dacă dovedesc status de suficienţă GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cât dozele de radiaţii sunt mai mari şi cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.*

*Atunci când sunt prezente şi alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;*

*La pacienţii cu* ***DGH izolat idiopatic - şi IGF-1 seric >/= 0 SDS****, - retestarea şi terapia cu rhGH nu sunt necesare; cu toate acestea, este rezonabil să se continue urmărirea pe termen lung în cazul în care dezvoltă DGH întârziat.*

*Pot fi utilizate ca şi teste de stimulare ale secreţiei GH:*

*-* ***Testul la insulină ITT*** *(folosind cut-off: GH = 5,0 ng/ml dar dacă testul este contraindicat sau nu este fezabil să fie efectuat se poate efectua*

*-* ***Testul la Arginina + GHRH\**** *(folosind cut-off în funcţie de IMC): IMC < 25 kg/m2 - GH < 11 ng/ml; IMC 25 - 30 kg/m2 - GH < 8 ng/ml; IMC > 30 kg/m2, GH < 4 ng/ml) sau*

*-* ***Testul la glucagon*** *(folosind un cut-off GH de 3 ng/ml) sau*

*-* ***Testul Macimorelină\**** *(folosind un cut-off GH = 2,8 ng/ml).*

*(\* preparatele nu sunt înregistrate în România)*

*În momentul întreruperii rhGH şi reevaluării statusului axei GH-IGF1, pacientul trebuie să aibă şi o evaluare completă care să includă: compoziţia corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic şi glucidic. Dacă DGH este confirmat şi este reinstituită terapia rhGH în scop substitutiv - aceste examene trebuiesc efectuate periodic, aşa cum este prezentat în secţiunea C.*

*La reluarea terapiei cu rhGH la pacienţii în tranziţie, poate fi luată în considerare doza rhGH la 50% din doza utilizată în copilărie.*

*Ulterior se poate trece la doza pentru persoanele de sub 30 ani respectiv 0,4 - 0,5 mg/zi. Nivelurile serice de IGF-1 trebuie monitorizate pentru a evita depăşirea limitei superioare a intervalului normal (IGF-1 > 2 SDS). Doza trebuie modificată în funcţie de răspunsul clinic, nivelurile serice de IGF-1, efectele secundare şi considerentele individuale ale pacientului. Pacienţii vor fi monitorizaţi ca tineri adulţi conform secţiunii C.*

***C. ADULŢI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREŞTERE***

***Introducere***

*Deficitul de hormon de creştere la adult (DGHA) este o entitate clinică bine conturată, important de diagnosticat datorită consecinţelor sale. Astfel DGHA se poate asocia cu reducerea calităţii vieţii, în special prin reducerea forţei musculare şi a capacităţii de efort, alterarea compoziţiei corporale (reducerea masei musculare şi creşterea ţesutului adipos), osteopenie/osteoporoză. Însă DGHA este de asemenea asociat cu insulinorezistenţa şi alterarea factorilor de risc cardiovascular. Pe termen lung, este cunoscut faptul că pacienţii cu hipopituitarism şi deficit de GH au o prevalenţă crescută a bolilor cardiovasculare (Toogood A 2004) şi a diabetului zaharat (Abs R 1999). În prezent, există studii care au arătat ca tratamentul cu hormon de creştere ameliorează insulinorezistenţa, factorii de risc cardiovascular şi calitatea vieţii.*

*Pacienţii cu hipopituitarism şi DGHA care primesc doar tratament convenţional, fără tratament cu hormon de creştere, au o mortalitate crescută (Rosen T 1990, Tomlinson JW 2001, Bates AS 1996). Svensson a arătat într-un studiu prospectiv că tratamentul cu GH timp de 3 ani s-a asociat cu o reducere a mortalităţii la rate similare cu populaţia generală (Svensson J 2004).*

*La nivel internaţional, există protocol de tratament al deficitului de GH la adulţi, elaborat în aprilie 1997 de GH Research Society (GRS), care a convenit pentru organizarea unui workshop internaţional, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul şi Tratamentul Adulţilor cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internaţional de către autorităţile de sănătate şi asociaţiile profesionale.*

*Recomandările GRS au fost modificate după organizarea celui de-al doilea workshop, în 13 - 15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost înglobate în ghiduri noutăţile care au apărut în ultimii 10 ani (1).*

***Obiectivele terapiei stabilite în ghidul de consens (1)***

*I.1. Tratamentul cu GH la adulţii cunoscuţi cu DGH din copilărie şi care au atins înălţimea finală*

*• Scopul tratamentului după oprirea creşterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completă incluzând acumularea de masă osoasă şi masă musculară*

*• Terapia de substituţie cu GH este bine să fie continuată la toţi adulţii tineri cu DGHA persistent după atingerea înălţimii finale*

*• Adolescenţii cu DGH care refuză tratamentul trebuie să fie atent monitorizaţi. Evidenţa unor anomalii ale compoziţiei corporale trebuie să fie un indicator puternic pentru reînceperea tratamentului cu GH, după o nouă discuţie cu pacientul.*

*I.2. Tratamentul cu GH la pacienţii cu DGHA dobândit în viaţa adultă:*

*• îmbunătăţire a compoziţiei corporale*

*• prezervării masei scheletale*

*• normalizarea factorilor de risc cardiovascular*

*• menţinerea statusului IGF-1*

*• nivel optim de funcţionare fizică şi psihologică*

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE LA ADULT (DGHA)***

***I.1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabilă pentru DGHA)***

*1. Adulţii cu DGH cu debut în copilărie care nu au beneficiat de iniţierea tratamentului substitutiv la începutul perioadei de tranziţie;*

*2. Pacienţii cu semne şi simptome de boală hipotalamo hipofizară*

*3. Pacienţii care au fost supuşi radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului.*

*4. Pacienţii care au suferit leziuni cerebrale traumatice (LCT) sau hemoragie subarahnoidiană la care testarea pentru DGHA trebuie luată în calcul nu mai devreme de 12 luni de la producerea traumatismului.*

***N.B. DGHA izolat, idiopatic care poate apărea de novo la adulţi, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, nu este recunoscut ca entitate cu indicaţie de terapie substitutivă cu rhGH.***

***I.2. Testele diagnostice pentru DGHA***

*1. IGF-1 +/- IGF BP3*

*2. Testul de toleranţă la insulină (TTI)*

*3. Testul la glucagon*

*4. Testul la GHRH şi arginină hidroclorid*

*5. Testul GHRH + growth hormone-releasing peptide (GHRP)*

*6. Testul la macimorelin*

***I.2.1 Ierarhizarea centrelor în care se poate efectua testarea:***

*Screening-ul DGHA prin măsurarea IFG1 bazal poate fi făcută de orice medic specialist endocrinolog.*

*Evaluarea completă pe baza protocolului prezent şi completarea recomandărilor de tratament se va face doar în centrele universitare agreate, şi anume în clinicile de endocrinologie din Bucureşti, Cluj Napoca, Iaşi, Timişoara, Tg Mureş, Sibiu, Craiova şi Constanţa*

***I.2.2 Efectuarea testelor dinamice (Vezi anexa 5)***

*1.* ***TTI*** *- testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare şi are avantajul stimulării ACTH.*

*2.* ***Glucagon*** *- alternativa potrivită pentru cazurile când TTI este contraindicat sau când GHRH sau GHRP nu sunt disponibile*

*3.* ***GHRH + arginină hidroclorid*** *- evaluează capacitatea secretorie maximală*

*4.* ***GHRH + growth hormone-releasing peptide (GHRP) - evaluează capacitatea secretorie maximală***

*5.* ***Macimorelin*** *- agonist sintetic al receptorului GH-relinei, cu administrare orală. aprobat de EMA pentru testarea rezervei de GH la adulţi,*

***Nota: 1. Pentru pacienţii care au 3 sau mai mult de 3 deficienţe ale hormonilor hipofizari deja în tratament de substituţie şi o concentraţie serică a IGF-1 sub limita inferioară a normalului pentru vârstă şi sex au probabilitate > de 97% de a avea DGHA, nu se efectuează testele de stimulare***

***Nota: 2. Pacienţii adulţi tineri cu DGH cu debut în copilărie trataţi cu rhGH pentru promovarea creşterii şi ulterior cu terapie rhGH de substituţie introdusă în perioada de tranziţie timpurie conform secţiunii B - vor continua tratamentul fără retestare***

***Nota: 3. La celelalte categorii de pacienţi, este suficient un singur test de stimulare pentru diagnosticul de DGHA.***

***I.2.3. Valorile prag la testele de stimulare (cut-off)***

*Pragul pentru diagnosticul DGHA* ***variază*** *în funcţie de tipul testului ales*

*• Pentru* ***TTI şi testul cu glucagon****, valoarea prag* ***(cut-off) pentru GH este < de 3 µg/l***

*• Pentru* ***GHRH + arginina hidroclorid:***

*-* ***IMC < 25 kg/m2, GH < 11 µg/l***

*-* ***IMC 25 - 30 kg/m2, GH < 8 µg/l***

*-* ***IMC > 30 kg/m2, GH < 4 µg/l***

*• Pentru Macimorelin valoarea prag (cut-off) pentru GH este < 2,8 µg/l (ng/dl)*

*• Testele de stimulare trebuie efectuate doar în unităţile specializate de boli endocrine, unde astfel de teste sunt realizate frecvent.*

*• Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internaţional acceptat (IRP IS 98/574)*

*• Standardul internaţional aprobat de OMS pentru IGF-1 este 02/254 (ref 10).*

***I.2.4. Limitările testelor de stimulare:***

*• Variabilitatea interindividuală în ceea ce priveşte răspunsul la teste*

*• TTI este contraindicat la pacienţii cu cardiopatie ischemică, comiţialitate*

*• Testele combinate explorează atât hipotalamusul cât şi glanda pituitară, astfel încât DGHA determinată de o afecţiune hipotalamică să nu fie omisă*

*• TTI a demonstrat cea mai mare sensibilitate şi specificitate în primii 5 ani după iradiere, fapt demonstrat de studiile cu pacienţi trataţi prin iradiere craniană*

*• TTI este necesar să fie efectuat şi în cazul pacienţilor care au primit iradiere craniană, şi la care nivelul GH după efectuarea testului GHRH + arginina este normal*

*• La pacienţii cu iradiere craniană şi la cei cu leziuni inflamatorii şi infiltrative, DGHA poate apărea la câţiva ani după prima iradiere*

*• Arginina hidroclorid, Clonidina, L-DOPA nu sunt teste utilizate pentru adulţi*

***I.3. Markerii biochimici pentru acţiunea GH***

*• IGF-1 - valoare de screening bună pentru pacienţii tineri < 40 de ani şi BMI < 25 kg/m2 cu evidenţă de hipopituitarism*

*• Un IGF-1 normal nu exclude un DGHA la orice vârstă*

*Nivelurile de IGF-1 sunt dependente de mulţi factori:*

*- La pacienţii obezi, secreţia de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal*

*- La pacienţii subnutriţi, IGF-1 este scăzut*

*• Nu există nici o altă alternativă superioară IGF-1, pentru a aprecia acţiunea GH*

***II. Tratamentul pacienţilor adulţi cu DGHA***

*Scopul tratamentului de substituţie cu GH este acela de a corecta anomaliile metabolice, funcţionale sau psihologice asociate DGHA. Toţi pacienţii care au documentat DGHA sever sunt eligibili pentru terapia de substituţie cu GH.*

***II.1. Ghidurile pentru stabilirea dozei optime***

*• Secreţia de GH este mai mare la pacienţii tineri faţă de cei în vârstă şi la femei comparativ cu bărbaţii*

*• Doza iniţială recomandată este menţionată în secţiunea IV la schema de tratament a adulţilor cu deficit de GH*

*• Stabilirea dozei în funcţie de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenţei unei mari variaţii interindividuale în absorbţie, în senzitivitatea la GH, şi în lipsa unei dovezi clare ca administrarea unei doze de substituţie mai mari este necesară pentru pacienţii cu greutate corporală mai mare. Este recomandat ca GH să fie administrat seara la culcare pentru a mima secreţia de GH din timpul nopţii.*

*• Creşterea dozelor trebuie să fie graduală, individualizată şi condusă în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, după orice modificare de doză*

*• Dozele recomandate pentru adolescenţi în perioada de tranziţie sunt intermediare între dozele necesare pentru perioada de creştere şi cele necesare pentru adulţi*

***II.2. Interacţiunile hormonale***

*Terapia cu hormoni sexuali*

*• Terapia de substituţie cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată înainte de testarea GH sau iniţierea terapiei de substituţie cu GH*

*• Studierea interacţiunilor între terapia de substituţie cu steroizi sexuali şi acţiunea GH a demonstrat că estrogenii administraţi pe cale orală diminuează acţiunea GH, conducând la necesitatea administrării unor doze mai mari de GH*

*• Este preferabil ca terapia de substituţie cu estrogeni la pacientele cu hipopituitarism să fie administrată pe cale transdermică datorită interacţiunilor cu GH şi necesitatea creşterii dozelor de GH*

*• Terapia de substituţie cu hormoni sexuali după perioada normală de menopauză trebuie să fie bazată pe recomandările normale pentru populaţia generală*

*• Orice modificare în regimul terapeutic estrogenic necesită o reevaluare a dozajului de GH*

*• Spre deosebire de terapia estrogenică, aceste considerente nu se aplică terapiei de substituţie androgenice*

*Terapia de substituţie glucocorticoidă*

*• GH şi IGF-1 influenţează metabolismul glucocorticoizilor prin reglarea activităţii 11 β hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 β-HSD1), enzimă care converteşte cortizonul inactiv în cortizol. Iniţierea terapiei de substituţie cu GH poate demasca o insuficienţă adrenală secundară la unii pacienţi prin reducerea activităţii 11 β-HSD1*

*• La pacienţii cu insuficienţă adrenală centrală, iniţierea terapiei cu GH poate necesita creşterea dozei de hidrocortizon*

*• Este necesară monitorizarea atentă a pacienţilor, în ceea ce priveşte greutatea, apetitul, sau dispoziţia pentru evaluarea necesarului de glucocorticoizi şi eventuala modificare a dozelor de glucocorticoizi*

*Terapia de substituţie tiroidiană*

*• Măsurarea TSH nu este de ajutor la pacienţii cu hipopituitarism*

*• GH creşte conversia periferică a tiroxinei în triiodotironină*

*• GH poate releva un hipotiroidism central preexistent, care este recunoscut printr-o scădere a nivelului seric fT4 sub limita normală*

*• La pacienţii cu terapie de substituţie tiroxinică, terapia cu GH poate necesita ajustarea dozelor de hormoni tiroidieni*

***II.3. Monitorizarea eficienţei***

*•* ***Examinarea clinică*** *atentă, precum monitorizarea greutăţii, înălţimii şi indexului de masă corporală sunt necesare înainte de începerea terapiei*

*• Pentru monitorizarea răspunsului la terapia GH poate fi folosit ca parametru obiectiv* ***compoziţia corporală*** *Compoziţia corporală poate fi măsurată prin antropometrie simplă (ca de exemplu: circumferinţa taliei, pliuri cutanate) sau prin bioimpedanţa sau DXA. Recomandările internaţionale acceptate privind circumferinţa taliei sunt cele definite de Federaţia Internaţională a Diabetului şi când vor fi disponibile, ghidurile naţionale. Compoziţia corporală trebuie să fie evaluată cel puţin o dată pe an. Beneficiul aşteptat este de reducere a masei grase şi îmbunătăţirea procentului de masă slabă.*

*•* ***DXA*** *este folosită ca metodă sigură pentru evaluarea* ***densităţii osoase (DMO)****, un parametru important al terapiei de substituţie cu GH. În primul an de tratament, densitatea osoasă minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată să fie efectuată la fiecare 2 ani. Dacă DMO măsurată prin DXA la iniţierea tratamentului este redusă, la doi ani se va evalua necesitatea introducerii altor modalităţi terapeutice pentru afectarea osoasă.*

*•* ***IGF-1 seric*** *este un indicator al acţiunii hepatice GH şi este cel mai util marker seric pentru titrarea dozei de GH. În cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie să fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni după schimbarea dozei. Valorile IGF-1 trebuie să fie menţinute sub limita superioară a normalului (pentru vârsta şi sexul pacientului), inclusiv pentru acei pacienţi care au DGHA dovedit şi care prezintă valori ale IGF-1 normale. După stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienţei şi complianţei la tratament se face prin evaluarea IGF1 seric la 6 luni.*

*• Pacienţii cu hipopituitarism au un risc crescut de* ***boala cardiovasculară****. Nu există date care să ateste efectele terapiei GH asupra evenimentelor cardiace. O meta-analiză de studii clinice controlate placebo a indicat o îmbunătăţire a unor markeri ca presiunea diastolică, masa totală de ţesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a apărut odată cu terapia de substituţie cu GH. Pe lângă măsurarea circumferinţei taliei, aceşti markeri ai riscului cardiovascular trebuie monitorizaţi în fiecare an la toţi pacienţii. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienţii adulţi cu DGHA trebuie să fie asemănător cu cel adresat populaţiei generale. Glicemia a jeun trebuie să fie monitorizată anual din cauza creşterii prevalenţei obezităţii la aceşti pacienţi.*

*• Calitatea vieţii (QoL) la pacienţii adulţi cu DGHA este deteriorată: nivelele de energie, satisfacerea partenerului, zilele de boală. Chestionare specifice relaţionate la afecţiune QoL trebuie să fie validate pentru fiecare ţară.*

***II.4. Siguranţa terapiei cu rhGH***

***Rezistenţa la insulină***

*• Tratamentul cu GH este recunoscut ca o terapie sigură dacă standardele de tratament sunt urmate corect*

*• Terapia cu GH nu este asociată cu o creştere a incidenţei diabetului zaharat de tip 1 sau 2. Poate creşte rezistenţa la insulină şi poate determina o înrăutăţire a toleranţei la glucoză. Indivizii predispuşi către diabetul zaharat de tip 2, cum ar fi cei cu istoric familial pozitiv, obezi sau vârstnici necesită o monitorizare atentă. Dacă diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat, trebuie să fie tratat similar cu oricare alt pacient cu această afecţiune, iar terapia de substituţie cu GH continuată.*

***Recurenţa tumorilor pituitare/hipotalamice***

*• Nu există nicio dovadă că recurenţa tumorilor hipotalamice sau pituitare este influenţată de terapia de substituţie cu GH*

*• Înainte ca terapia de substituţie cu GH să fie iniţiată, trebuie să fie efectuată imagistica pituitară.*

*• Pacienţii cu tumori reziduale trebuie să fie monitorizaţi regulat*

*• Terapia cu substituţie cu GH nu impune intensificarea urmăririi pacienţilor cu tumori hipofizare faţă de monitorizarea lor uzuală.*

***Riscul de malignizare***

*• Nu există dovezi care să ateste că terapia de substituţie cu GH la pacienţii adulţi creşte riscul malignizării* ***de novo*** *sau recurenţei*

*• Terapia cu GH la copiii supravieţuitori ai tratamentului împotriva cancerului creşte uşor riscul relativ de a face o neoplazie secundară, dar la adulţi nu sunt date comparabile*

*• Terapia cu GH trebuie oprită la oricare pacient cu neoplazie malignă activă până când aceasta este controlată*

*• Recomandările curente pentru prevenirea cancerului şi depistării precoce în populaţia generală trebuie să fie implementate*

***III. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH***

***Evaluarea iniţială:***

*- evaluarea clinică: circumferinţa taliei, înălţime, greutate, TA, IMC*

*- dozarea IGF-1*

*- GH bazal şi prin teste dinamice*

*- profilul hormonal hipofizar*

*- glicemia a jeun, HbA1C*

*- profilul lipidic*

*- hemoleucograma*

*- RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală*

*- DXA*

*- +/- analiza compoziţiei corporale prin bioimpedanţă sau DXA*

***Evaluări intermediare pentru stabilirea dozei optime de tratament:***

*- dozare IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, pentru orice ajustare a dozei de rhGH.*

***Evaluări la intervale de 6 luni:***

*- evaluarea clinică: circumferinţa taliei, înălţime, greutate, TA, IMC*

*- evaluarea efectelor adverse*

*- criterii antropometrice (în perioada de tranziţie)*

*- dozare IGF-1*

*- glicemia a jeun, HbA1C*

*- hemoleucograma*

***Evaluări anuale (suplimentar faţă de evaluarea la 6 luni)***

*- profilul lipidic*

*- RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală*

*- Pacienţii cu terapie de substituţie tiroidiană, glucocorticoidă şi gonadală necesită ajustări ale dozelor după începerea tratamentului de substituţie cu GH*

*- analiza de masă corporală*

***Evaluări la 2 ani (suplimentar faţă de evaluarea anuală):***

*- DXA*

***IV. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULŢILOR CU DGH***

*Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulţi.*

*Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate.*

***Tratamentul de iniţiere:***

*• Vârsta < 30 ani: 0,4 - 0,5 mg/zi (vezi şi secţiunea B)*

*• Vârsta 30 - 60 ani: 0,2 - 0,3 mg/zi*

*• Vârsta > 60 ani: 0,1 - 0,2 mg/zi*

*Se recomandă doze mici de GH (0,1 - 0,2 mg/zi) la toţi pacienţii cu diabet sau care sunt susceptibili de intoleranţă la glucoză.*

***Intervalul de ajustare a dozelor:***

*La 2 luni, se pot creşte dozele cu 0,1 - 0,2 mg/zi bazate pe răspunsul clinic, valorile IGF-1, efecte adverse, precum şi pe considerentele individuale ca intoleranţă la glucoză. Intervale mai mari de timp precum şi creşteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienţii în vârstă.*

***Durata terapiei cu GH***

*- Dacă beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar dacă nu apar beneficii obiective după cel puţin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie întreruptă.*

*- Dacă pacienţii doresc întreruperea terapiei cu GH, după o perioadă de 6 luni de pauză, reluarea terapiei trebuie luată în consideraţie.*

***Terapia cu GH necesită o judecată clinică serioasă şi o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiştilor endocrinologi cu experienţă.***

***Înainte ca terapia cu GH să fie începută, clinicienii trebuie să ia în consideraţie monitorizarea semnelor clinice de DGHA, dozele optime pentru celelalte terapii de substituţie cu alţi hormoni care pot influenţa dozajul GH.***

***Răspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicaţia concomitentă. Există o variabilitate mare individuală în ceea ce priveşte răspunsul la GH.***

***V. Prescriptori: medici endocrinologi, după iniţiere în centrele de referinţă. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referinţă sus menţionate.***

**#M4**

ANEXA 1

***Teste de stimulare a secreţiei de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condiţiile disponibilităţii preparatului şi a absenţei contraindicaţiilor)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Test | Doza | Metoda |Orar | Observaţii |*

*| | | |recoltare| |*

*| | | |(min) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Arginină |11 ml/kgc (0,5 |Administrare |0 - 30 - |Atenţie la |*

*|hidrocloridă|g/Kgc) |în perfuzie |60 - 90 |administrare la |*

*|5% | |(soluţie | |copii cu |*

*| | |salină 10%, | |probleme |*

*| | |30 g în 300 | |hepatice, renale|*

*| | |ml), în 30 | |Prelungirea |*

*| | |min | |infuziei poate |*

*| | | | |duce la iritaţie|*

*| | | | |locală, |*

*| | | | |flushing, |*

*| | | | |greţuri, |*

*| | | | |vărsături |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Arginină - |- Arginină 0,5 |Administrare |0 - 30 - |Administrarea |*

*|GHRH\*) |g/KgC în piv de|în perfuzie |60 - 90 -|GH-RH determină |*

*| |30 min |(soluţie |120 - 150|flush facial în |*

*| |- GHRH |salină 10%, | |majoritatea |*

*| | |30 g în 300 | |cazurilor |*

*| | |ml), în 30 | |Greaţă, |*

*| | |min | |parestezii, |*

*| | |1 mcg/kg | |afectarea |*

*| | |(doza maximă | |gustului |*

*| | |100 mcg) inj | | |*

*| | |i.v bolus | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Glucagon |0,03 mg/kgc, |Administrare |0 - 60 - |Greţuri, |*

*| |maxim 1 mg - |nediluat |120 - 150|vărsături, |*

*| |intramuscular | |- 180 |crampe |*

*| | | | |abdominale |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Clonidina |0,15 mg/m2, |se recomandă |0 - 60 - |Nu la pacienţi |*

*| |maximum 0,25 mg|abord venos |90 - 120 |cu afectare |*

*| |- per os |permanent | |cardiacă |*

*| | |prin linie | |Poate cauza |*

*| | |i.v cu ser | |slăbiciune, |*

*| | |fiziologic | |scădere TA |*

*| | | | |sistolică cu 10 |*

*| | | | |- 25 mmHG şi |*

*| | | | |diastolică cu 5 |*

*| | | | |- 15 mmHg |*

*| | | | |În caz de |*

*| | | | |hipotensiune |*

*| | | | |persistentă şi |*

*| | | | |simptomatică |*

*| | | | |după aport |*

*| | | | |hidric şi sodat |*

*| | | | |per os se |*

*| | | | |recomandă |*

*| | | | |menţinerea |*

*| | | | |clino- |*

*| | | | |statismului, |*

*| | | | |linie IV cu SF |*

*| | | | |în ritm rapid, |*

*| | | | |eventual inj i.v|*

*| | | | |de |*

*| | | | |hidrocortizon/ |*

*| | | | |dopamină |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Insulina |0.05 - 0.2 U/ |- se |0 - 15 - |Risc de |*

*| |kgc |recomandă |30 - 45 -|convulsii, comă |*

*| |individualizată|abord venos |60 - 90 |hipoglicemică |*

*| |în funcţie de |permanent | |Validarea |*

*| |vârstă, IMC, |prin linie | |testului cu |*

*| |status |i.v cu ser | |documentarea |*

*| |pubertar, |fiziologic | |hipoglicemiei |*

*| |reactivitate |- se | |(scăderea sub 40|*

*| | |recomandă | |mg/dl (2,2 mmol/|*

*| | |monitorizarea| |l) sau cu 50% |*

*| | |glicemiei cu | |faţă de valoarea|*

*| | |glucometru la| |iniţială) este |*

*| | |fiecare | |necesară doar în|*

*| | |moment de | |cazul lipsei de |*

*| | |recoltare sau| |răspuns a GH |*

*| | |dacă | |Hipoglicemia |*

*| | |pacientul | |persistentă şi |*

*| | |este | |cu afectarea |*

*| | |simptomatic | |stării de |*

*| | |- la semne | |conştientă se va|*

*| | |clinice de | |corecta cu |*

*| | |hipoglicemie | |glucoză 10% (nu |*

*| | |se poate | |33%) |*

*| | |administra | |administrată i.v|*

*| | |gustare de | | |*

*| | |carbohidraţi | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***\*) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziţie***

**#M4**

ANEXA 2

***Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestaţională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - BĂIEŢI****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 0 | 1.13 | 1.95 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 1 | 1.17 | 1.99 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 2 | 1.21 | 2.03 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 3 | 1.25 | 2.07 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 4 | 1.29 | 2.11 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 5 | 1.33 | 2.15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 6 | 1.37 | 2.18 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 1.40 | 2.22 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 1 | 1.44 | 2.26 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 2 | 1.48 | 2.29 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 3 | 1.51 | 2.33 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 4 | 1.55 | 2.36 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 5 | 1.58 | 2.40 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 6 | 1.62 | 2.43 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 1.65 | 2.47 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 1 | 1.69 | 2.50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 2 | 1.72 | 2.53 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 3 | 1.75 | 2.57 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 4 | 1.78 | 2.60 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 5 | 1.82 | 2.63 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 6 | 1.85 | 2.66 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 0 | 1.88 | 2.69 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 1 | 1.91 | 2.72 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 2 | 1.94 | 2.75 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 3 | 1.97 | 2.78 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 4 | 2.00 | 2.81 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 5 | 2.03 | 2.84 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 6 | 2.06 | 2.87 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 0 | 2.08 | 2.89 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 1 | 2.11 | 2.92 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 2 | 2.14 | 2.95 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 3 | 2.17 | 2.97 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 4 | 2.19 | 3.00 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 5 | 2.22 | 3.03 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 6 | 2.24 | 3.05 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 0 | 2.27 | 3.08 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 1 | 2.29 | 3.10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 2 | 2.32 | 3.12 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 3 | 2.34 | 3.15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 4 | 2.37 | 3.17 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 5 | 2.39 | 3.19 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 6 | 2.41 | 3.22 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 0 | 2.43 | 3.24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 1 | 2.46 | 3.26 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 2 | 2.48 | 3.28 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 3 | 2.50 | 3.30 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 4 | 2.52 | 3.32 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 5 | 2.54 | 3.34 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 6 | 2.56 | 3.36 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 0 | 2.58 | 3.38 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 1 | 2.60 | 3.40 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 2 | 2.62 | 3.42 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 3 | 2.64 | 3.44 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 4 | 2.66 | 3.46 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 5 | 2.68 | 3.48 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 6 | 2.70 | 3.49 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 0 | 2.71 | 3.51 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 1 | 2.73 | 3.53 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 2 | 2.75 | 3.55 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 3 | 2.76 | 3.56 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 4 | 2.78 | 3.58 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 5 | 2.80 | 3.59 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 6 | 2.81 | 3.61 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 0 | 2.83 | 3.62 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 1 | 2.84 | 3.64 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 2 | 2.86 | 3.65 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 3 | 2.87 | 3.67 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 4 | 2.88 | 3.68 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 5 | 2.90 | 3.69 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 6 | 2.91 | 3.71 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***LUNGIME NAŞTERE (cm) - BĂIEŢI*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 0 | 39.4 | 43.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 1 | 39.6 | 44.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 2 | 39.8 | 44.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 3 | 40.0 | 44.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 4 | 40.2 | 44.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 5 | 40.4 | 44.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 6 | 40.6 | 44.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 40.8 | 45.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 1 | 41.0 | 45.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 2 | 41.1 | 45.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 3 | 41.3 | 45.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 4 | 41.5 | 45.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 5 | 41.7 | 45.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 6 | 41.8 | 45.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 42.0 | 46.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 1 | 42.2 | 46.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 2 | 42.3 | 46.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 3 | 42.5 | 46.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 4 | 42.6 | 46.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 5 | 42.8 | 46.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 6 | 43.0 | 46.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 0 | 43.1 | 47.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 1 | 43.2 | 47.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 2 | 43.4 | 47.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 3 | 43.5 | 47.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 4 | 43.7 | 47.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 5 | 43.8 | 47.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 6 | 44.0 | 47.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 0 | 44.1 | 47.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 1 | 44.2 | 47.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 2 | 44.4 | 48.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 3 | 44.5 | 48.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 4 | 44.6 | 48.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 5 | 44.7 | 48.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 6 | 44.9 | 48.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 0 | 45.0 | 48.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 1 | 45.1 | 48.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 2 | 45.2 | 48.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 3 | 45.3 | 48.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 4 | 45.5 | 49.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 5 | 45.6 | 49.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 6 | 45.7 | 49.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 0 | 45.8 | 49.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 1 | 45.9 | 49.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 2 | 46.0 | 49.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 3 | 46.1 | 49.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 4 | 46.2 | 49.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 5 | 46.3 | 49.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 6 | 46.4 | 49.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 0 | 46.5 | 49.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 1 | 46.6 | 50.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 2 | 46.7 | 50.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 3 | 46.8 | 50.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 4 | 46.9 | 50.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 5 | 47.0 | 50.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 6 | 47.1 | 50.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 0 | 47.2 | 50.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 1 | 47.3 | 50.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 2 | 47.4 | 50.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 3 | 47.5 | 50.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 4 | 47.5 | 50.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 5 | 47.6 | 50.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 6 | 47.7 | 51.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 0 | 47.8 | 51.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 1 | 47.9 | 51.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 2 | 48.0 | 51.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 3 | 48.0 | 51.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 4 | 48.1 | 51.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 5 | 48.2 | 51.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 6 | 48.3 | 51.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - FETE*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 0 | 1.15 | 1.85 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 1 | 1.19 | 1.89 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 2 | 1.23 | 1.93 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 3 | 1.27 | 1.97 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 4 | 1.31 | 2.01 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 5 | 1.35 | 2.05 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 6 | 1.38 | 2.09 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 1.42 | 2.13 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 1 | 1.46 | 2.16 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 2 | 1.49 | 2.20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 3 | 1.53 | 2.24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 4 | 1.56 | 2.27 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 5 | 1.59 | 2.31 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 6 | 1.63 | 2.34 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 1.66 | 2.38 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 1 | 1.69 | 2.41 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 2 | 1.72 | 2.44 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 3 | 1.75 | 2.48 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 4 | 1.78 | 2.51 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 5 | 1.81 | 2.54 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 6 | 1.84 | 2.57 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 0 | 1.87 | 2.60 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 1 | 1.90 | 2.63 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 2 | 1.93 | 2.66 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 3 | 1.96 | 2.69 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 4 | 1.99 | 2.72 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 5 | 2.01 | 2.74 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 6 | 2.04 | 2.77 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 0 | 2.06 | 2.80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 1 | 2.09 | 2.83 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 2 | 2.11 | 2.85 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 3 | 2.14 | 2.88 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 4 | 2.16 | 2.90 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 5 | 2.19 | 2.93 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 6 | 2.21 | 2.95 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 0 | 2.23 | 2.97 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 1 | 2.25 | 3.00 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 2 | 2.27 | 3.02 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 3 | 2.30 | 3.04 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 4 | 2.32 | 3.06 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 5 | 2.34 | 3.09 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 6 | 2.36 | 3.11 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 0 | 2.38 | 3.11 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 1 | 2.40 | 3.15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 2 | 2.41 | 3.17 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 3 | 2.43 | 3.19 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 4 | 2.45 | 3.21 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 5 | 2.47 | 3.22 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 6 | 2.48 | 3.24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 0 | 2.50 | 3.26 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 1 | 2.52 | 3.28 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 2 | 2.53 | 3.29 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 3 | 2.55 | 3.31 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 4 | 2.56 | 3.33 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 5 | 2.58 | 3.34 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 6 | 2.59 | 3.36 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 0 | 2.61 | 3.37 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 1 | 2.62 | 3.39 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 2 | 2.63 | 3.40 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 3 | 2.64 | 3.41 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 4 | 2.66 | 3.43 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 5 | 2.67 | 3.44 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 6 | 2.68 | 3.45 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 0 | 2.69 | 3.46 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 1 | 2.70 | 3.48 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 2 | 2.71 | 3.49 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 3 | 2.72 | 3.50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 4 | 2.73 | 3.51 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 5 | 2.74 | 3.52 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 6 | 2.75 | 3.53 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***LUNGIME NAŞTERE (cm) - FETE*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 0 | 39.5 | 43.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 1 | 39.7 | 43.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 2 | 39.9 | 43.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 3 | 40.1 | 43.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 4 | 40.3 | 44.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 5 | 40.5 | 44.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 33 + 6 | 40.6 | 44.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 40.8 | 44.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 1 | 41.0 | 44.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 2 | 41.1 | 44.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 3 | 41.3 | 45.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 4 | 41.4 | 45.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 5 | 41.6 | 45.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 34 + 6 | 41.8 | 45.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 0 | 41.9 | 45.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 1 | 42.1 | 45.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 2 | 42.2 | 45.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 3 | 42.3 | 46.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 4 | 42.5 | 46.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 5 | 42.6 | 46.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 + 6 | 42.8 | 46.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 0 | 42.9 | 46.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 1 | 43.0 | 46.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 2 | 43.2 | 46.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 3 | 43.3 | 46.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 4 | 43.4 | 47.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 5 | 43.5 | 47.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 36 + 6 | 43.7 | 47.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 0 | 43.8 | 47.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 1 | 43.9 | 47.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 2 | 44.0 | 47.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 3 | 44.1 | 47.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 4 | 44.2 | 47.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 5 | 44.4 | 47.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 37 + 6 | 44.5 | 47.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 0 | 44.6 | 48.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 1 | 44.7 | 48.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 2 | 44.8 | 48.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 3 | 44.9 | 48.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 4 | 45.0 | 48.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 5 | 45.1 | 48.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 + 6 | 45.2 | 48.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 0 | 45.3 | 48.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 1 | 45.4 | 48.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 2 | 45.5 | 48.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 3 | 45.6 | 48.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 4 | 45.6 | 49.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 5 | 45.7 | 49.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta*** *|* ***-2*** *|* ***0*** *|*

*|* ***gestaţională*** *| | |*

*|* ***(săptămâni +*** *| | |*

*|* ***zile)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 39 + 6 | 45.8 | 49.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 0 | 45.9 | 49.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 1 | 46.0 | 49.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 2 | 46.1 | 49.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 3 | 46.2 | 49.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 4 | 46.2 | 49.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 5 | 46.3 | 49.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 + 6 | 46.4 | 49.7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 0 | 46.5 | 49.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 1 | 46.6 | 49.8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 2 | 46.6 | 49.9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 3 | 46.7 | 50.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 4 | 46.8 | 50.0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 5 | 46.8 | 50.1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 + 6 | 46.9 | 50.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 0 | 47.0 | 50.2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 1 | 47.1 | 50.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 2 | 47.1 | 50.3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 3 | 47.2 | 50.4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 4 | 47.3 | 50.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 5 | 47.3 | 50.5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 + 6 | 47.4 | 50.6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M4**

ANEXA 3

***Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă şi macrocefalia relativă)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Criteriu Clinic*** *|* ***Definiţie*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Născut mic pentru | </= -2 DS pentru vârsta gestaţională |*

*| vârsta gestaţională | |*

*| (greutate şi/sau | |*

*| lungime) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Falimentul creşterii | Talie la 24 ± 1 luni </= -2 DS sau |*

*| postnatale | talie </= -2 DS în urma taliei ţintă genetic|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Macrocefalie relativă | Circumferinţa craniană la naştere >/= 1.5 DS|*

*| la naştere | deasupra greutăţii la naştere şi/sau |*

*| | lungimii exprimate în DS |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Frunte bombată | Protruzia frunţii anterior de planul facial |*

*| | pe imaginea din profil în perioada micii |*

*| | copilării (1 - 3 ani) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asimetrie corporeală | Diferenţa de lungime a membrelor >/= 0,5 cm |*

*| | sau asimetria braţelor |*

*| | Diferenţa de lungime a membrelor < 0,5 cm cu|*

*| | minim alte două părţi ale corpului asimetric|*

*| | (una neinteresând faţa) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tulburări de hrănire | IMC </= -2 DS la 24 luni sau utilizarea |*

*| şi/sau IMC scăzut | actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea|*

*| | ciproheptadinei pentru stimularea apetitului|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M4**

ANEXA 4

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Fete*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|* ***Fete*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 0 | 50.33 | 1.97 | 2 ani | 8 luni | 92.70 | 3.85 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1 lună | 53.55 | 2.09 | 2 ani | 9 luni | 93.43 | 3.88 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 2 luni | 56.78 | 2.22 | 2 ani | 10 luni | 94.16 | 3.92 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 3 luni | 60.01 | 2.34 | 2 ani | 11 luni | 94.90 | 3.96 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 4 luni | 62.25 | 2.38 | 3 ani | | 95.63 | 4.00 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 5 luni | 64.49 | 2.42 | 3 ani | 1 lună | 96.27 | 4.04 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 6 luni | 66.73 | 2.46 | 3 ani | 2 luni | 96.90 | 4.08 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 7 luni | 68.20 | 2.51 | 3 ani | 3 luni | 97.54 | 4.12 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 8 luni | 69.67 | 2.56 | 3 ani | 4 luni | 98.18 | 4.16 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 9 luni | 71.14 | 2.61 | 3 ani | 5 luni | 98.82 | 4.20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 10 luni | 72.42 | 2.66 | 3 ani | 6 luni | 99.45 | 4.24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 11 luni | 73.70 | 2.70 | 3 ani | 7 luni | 100.09 | 4.28 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | | 74.98 | 2.75 | 3 ani | 8 luni | 100.73 | 4.32 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 1 lună | 76.02 | 2.82 | 3 ani | 9 luni | 101.37 | 4.35 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 2 luni | 77.06 | 2.90 | 3 ani | 10 luni | 102.00 | 4.39 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 3 luni | 78.10 | 2.97 | 3 ani | 11 luni | 102.64 | 4.43 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 4 luni | 79.13 | 3.04 | 4 ani | | 103.28 | 4.47 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 5 luni | 80.17 | 3.11 | 4 ani | 1 lună | 103.86 | 4.50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 6 luni | 81.21 | 3.19 | 4 ani | 2 luni | 104.44 | 4.52 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 7 luni | 82.15 | 3.24 | 4 ani | 3 luni | 105.02 | 4.55 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 8 luni | 83.09 | 3.30 | 4 ani | 4 luni | 105.60 | 4.57 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 9 luni | 84.02 | 3.36 | 4 ani | 5 luni | 106.18 | 4.60 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 10 luni | 84.96 | 3.41 | 4 ani | 6 luni | 106.76 | 4.62 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 11 luni | 85.90 | 3.47 | 4 ani | 7 luni | 107.34 | 4.64 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | | 86.83 | 3.53 | 4 ani | 8 luni | 107.92 | 4.67 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 1 lună | 87.57 | 3.57 | 4 ani | 9 luni | 108.50 | 4.69 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 2 luni | 88.30 | 3.61 | 4 ani | 10 luni | 109.08 | 4.72 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 3 luni | 89.03 | 3.65 | 4 ani | 11 luni | 109.66 | 4.74 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 4 luni | 89.76 | 3.69 | 5 ani | | 110.24 | 4.77 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 5 luni | 90.50 | 3.73 | 5 ani | 1 lună | 110.79 | 4.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 6 luni | 91.23 | 3.77 | 5 ani | 2 luni | 111.34 | 4.81 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 7 luni | 91.96 | 3.81 | 5 ani | 3 luni | 111.89 | 4.84 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Fete*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|* ***Fete*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *| | |* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 4 luni | 112.44 | 4.86 | 8 ani | | 128.33 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 5 luni | 112.99 | 4.88 | 8 ani | 1 lună | 128.78 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 6 luni | 113.54 | 4.90 | 8 ani | 2 luni | 129.23 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 7 luni | 114.09 | 4.92 | 8 ani | 3 luni | 129.68 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 8 luni | 114.64 | 4.95 | 8 ani | 4 luni | 130.13 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 9 luni | 115.19 | 4.97 | 8 ani | 5 luni | 130.58 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 10 luni | 115.74 | 4.99 | 8 ani | 6 luni | 131.03 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 11 luni | 116.29 | 5.01 | 8 ani | 7 luni | 131.47 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | | 116.84 | 5.04 | 8 ani | 8 luni | 131.92 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 1 lună | 117.36 | 5.06 | 8 ani | 9 luni | 132.37 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 2 luni | 117.87 | 5.09 | 8 ani | 10 luni | 132.82 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 3 luni | 118.39 | 5.11 | 8 ani | 11 luni | 133.27 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 4 luni | 118.90 | 5.14 | 9 ani | | 133.72 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 5 luni | 119.42 | 5.16 | 9 ani | 1 lună | 134.19 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 6 luni | 119.93 | 5.19 | 9 ani | 2 luni | 134.67 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 7 luni | 120.45 | 5.21 | 9 ani | 3 luni | 135.14 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 8 luni | 120.97 | 5.24 | 9 ani | 4 luni | 135.61 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 9 luni | 121.48 | 5.26 | 9 ani | 5 luni | 136.09 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 10 luni | 122.00 | 5.29 | 9 ani | 6 luni | 136.56 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 11 luni | 122.51 | 5.31 | 9 ani | 7 luni | 137.04 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | | 123.03 | 5.34 | 9 ani | 8 luni | 137.51 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 1 lună | 123.47 | 5.37 | 9 ani | 9 luni | 137.98 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 2 luni | 123.91 | 5.39 | 9 ani | 10 luni | 138.46 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 3 luni | 124.35 | 5.42 | 9 ani | 11 luni | 138.93 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 4 luni | 124.80 | 5.45 | 10 ani | | 139.41 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 5 luni | 125.24 | 5.48 | 10 ani | 1 lună | 139.90 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 6 luni | 125.68 | 5.51 | 10 ani | 2 luni | 140.40 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 7 luni | 126.12 | 5.54 | 10 ani | 3 luni | 140.90 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 8 luni | 126.57 | 5.57 | 10 ani | 4 luni | 141.40 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 9 luni | 127.01 | 5.60 | 10 ani | 5 luni | 141.90 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 10 luni | 127.45 | 5.63 | 10 ani | 6 luni | 142.39 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 11 luni | 127.89 | 5.66 | 10 ani | 7 luni | 142.89 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Fete*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|* ***Fete*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 8 luni | 143.39 | 6.81 | 13 ani | 4 luni | 157.78 | 6.51 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 9 luni | 143.89 | 6.85 | 13 ani | 5 luni | 158.07 | 6.47 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 10 luni | 144.38 | 6.89 | 13 ani | 6 luni | 158.36 | 6.43 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 11 luni | 144.88 | 6.93 | 13 ani | 7 luni | 158.65 | 6.38 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | | 145.38 | 6.97 | 13 ani | 8 luni | 158.94 | 6.34 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 1 lună | 145.89 | 6.98 | 13 ani | 9 luni | 159.23 | 6.29 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 2 luni | 146.40 | 7.00 | 13 ani | 10 luni | 159.52 | 6.25 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 3 luni | 146.91 | 7.01 | 13 ani | 11 luni | 159.81 | 6.20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 4 luni | 147.42 | 7.02 | 14 ani | | 160.10 | 6.16 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 5 luni | 147.93 | 7.03 | 14 ani | 1 lună | 160.26 | 6.14 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 6 luni | 148.44 | 7.04 | 14 ani | 2 luni | 160.43 | 6.13 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 7 luni | 148.95 | 7.05 | 14 ani | 3 luni | 160.59 | 6.11 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 8 luni | 149.45 | 7.06 | 14 ani | 4 luni | 160.76 | 6.09 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 9 luni | 149.96 | 7.07 | 14 ani | 5 luni | 160.92 | 6.07 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 10 luni | 150.47 | 7.08 | 14 ani | 6 luni | 161.09 | 6.06 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 11 luni | 150.98 | 7.09 | 14 ani | 7 luni | 161.25 | 6.04 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | | 151.49 | 7.11 | 14 ani | 8 luni | 161.42 | 6.02 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 1 lună | 151.92 | 7.07 | 14 ani | 9 luni | 161.58 | 6.00 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 2 luni | 152.35 | 7.04 | 14 ani | 10 luni | 161.75 | 5.99 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 3 luni | 152.77 | 7.00 | 14 ani | 11 luni | 161.91 | 5.97 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 4 luni | 153.20 | 6.97 | 15 ani | | 162.08 | 5.95 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 5 luni | 153.63 | 6.93 | 15 ani | 1 lună | 162.16 | 5.94 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 6 luni | 154.05 | 6.90 | 15 ani | 2 luni | 162.25 | 5.93 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 7 luni | 154.48 | 6.86 | 15 ani | 3 luni | 162.34 | 5.92 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 8 luni | 154.91 | 6.83 | 15 ani | 4 luni | 162.43 | 5.91 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 9 luni | 155.33 | 6.80 | 15 ani | 5 luni | 162.52 | 5.90 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 10 luni | 155.76 | 6.76 | 15 ani | 6 luni | 162.61 | 5.89 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 11 luni | 156.19 | 6.73 | 15 ani | 7 luni | 162.70 | 5.88 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | | 156.62 | 6.69 | 15 ani | 8 luni | 162.79 | 5.87 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | 1 lună | 156.91 | 6.65 | 15 ani | 9 luni | 162.88 | 5.86 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | 2 luni | 157.20 | 6.60 | 15 ani | 10 luni | 162.97 | 5.85 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | 3 luni | 157.49 | 6.56 | 15 ani | 11 luni | 163.06 | 5.84 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Fete*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | | 163.15 | 5.83 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 1 lună | 163.20 | 5.83 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 2 luni | 163.24 | 5.83 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 3 luni | 163.29 | 5.82 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 4 luni | 163.34 | 5.82 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 5 luni | 163.38 | 5.82 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 6 luni | 163.43 | 5.82 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 7 luni | 163.47 | 5.81 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 8 luni | 163.52 | 5.81 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 9 luni | 163.57 | 5.81 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 10 luni | 163.61 | 5.80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 11 luni | 163.66 | 5.80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | | 163.70 | 5.80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 1 lună | 163.74 | 5.80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 2 luni | 163.77 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 3 luni | 163.81 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 4 luni | 163.84 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 5 luni | 163.88 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 6 luni | 163.91 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 7 luni | 163.95 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 8 luni | 163.98 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 9 luni | 164.02 | 5.78 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 10 luni | 164.06 | 5.78 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 11 luni | 164.09 | 5.78 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 18 ani | | 164.13 | 5.78 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Băieţi*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|* ***Băieţi*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 0 | 50.63 | 2.03 | 2 ani | 8 luni | 94.13 | 3.94 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1 lună | 54.18 | 2.17 | 2 ani | 9 luni | 94.87 | 3.98 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 2 luni | 57.73 | 2.30 | 2 ani | 10 luni | 95.62 | 4.02 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 3 luni | 61.28 | 2.44 | 2 ani | 11 luni | 96.36 | 4.06 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 4 luni | 63.57 | 2.46 | 3 ani | | 97.10 | 4.11 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 5 luni | 65.86 | 2.48 | 3 ani | 1 lună | 97.70 | 4.14 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 6 luni | 68.15 | 2.50 | 3 ani | 2 luni | 98.31 | 4.17 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 7 luni | 69.65 | 2.54 | 3 ani | 3 luni | 98.91 | 4.20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 8 luni | 71.15 | 2.57 | 3 ani | 4 luni | 99.51 | 4.24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 9 luni | 72.65 | 2.61 | 3 ani | 5 luni | 100.12 | 4.27 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 10 luni | 73.93 | 2.68 | 3 ani | 6 luni | 100.72 | 4.30 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | 11 luni | 75.22 | 2.75 | 3 ani | 7 luni | 101.32 | 4.33 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | | 76.50 | 2.83 | 3 ani | 8 luni | 101.92 | 4.37 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 1 lună | 77.54 | 2.89 | 3 ani | 9 luni | 102.53 | 4.40 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 2 luni | 78.58 | 2.96 | 3 ani | 10 luni | 103.13 | 4.43 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 3 luni | 79.63 | 3.03 | 3 ani | 11 luni | 103.73 | 4.47 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 4 luni | 80.67 | 3.09 | 4 ani | | 104.34 | 4.50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 5 luni | 81.71 | 3.16 | 4 ani | 1 lună | 104.90 | 4.52 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 6 luni | 82.76 | 3.23 | 4 ani | 2 luni | 105.47 | 4.54 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 7 luni | 83.66 | 3.29 | 4 ani | 3 luni | 106.03 | 4.56 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 8 luni | 84.57 | 3.35 | 4 ani | 4 luni | 106.59 | 4.58 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 9 luni | 85.47 | 3.41 | 4 ani | 5 luni | 107.16 | 4.60 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 10 luni | 86.38 | 3.48 | 4 ani | 6 luni | 107.72 | 4.62 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 an | 11 luni | 87.28 | 3.54 | 4 ani | 7 luni | 108.29 | 4.64 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | | 88.19 | 3.60 | 4 ani | 8 luni | 108.85 | 4.66 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 1 lună | 88.93 | 3.64 | 4 ani | 9 luni | 109.42 | 4.68 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 2 luni | 89.68 | 3.68 | 4 ani | 10 luni | 109.98 | 4.70 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 3 luni | 90.42 | 3.73 | 4 ani | 11 luni | 110.55 | 4.72 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 4 luni | 91.16 | 3.77 | 5 ani | | 111.11 | 4.74 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 5 luni | 91.90 | 3.81 | 5 ani | 1 lună | 111.66 | 4.77 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 6 luni | 92.65 | 3.85 | 5 ani | 2 luni | 112.20 | 4.80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 ani | 7 luni | 93.39 | 3.89 | 5 ani | 3 luni | 112.75 | 4.83 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Băieţi*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|* ***Băieţi*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 4 luni | 113.30 | 4.86 | 8 ani | | 129.51 | 5.64 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 5 luni | 113.84 | 4.89 | 8 ani | 1 lună | 129.97 | 5.66 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 6 luni | 114.39 | 4.92 | 8 ani | 2 luni | 130.43 | 5.68 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 7 luni | 114.93 | 4.95 | 8 ani | 3 luni | 130.89 | 5.70 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 8 luni | 115.48 | 4.98 | 8 ani | 4 luni | 131.35 | 5.72 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 9 luni | 116.03 | 5.01 | 8 ani | 5 luni | 131.80 | 5.75 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 10 luni | 116.57 | 5.04 | 8 ani | 6 luni | 132.26 | 5.77 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 ani | 11 luni | 117.12 | 5.07 | 8 ani | 7 luni | 132.72 | 5.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | | 117.66 | 5.09 | 8 ani | 8 luni | 133.18 | 5.81 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 1 lună | 118.17 | 5.12 | 8 ani | 9 luni | 133.64 | 5.83 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 2 luni | 118.68 | 5.14 | 8 ani | 10 luni | 134.10 | 5.85 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 3 luni | 119.18 | 5.16 | 8 ani | 11 luni | 134.56 | 5.88 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 4 luni | 119.69 | 5.18 | 9 ani | | 135.02 | 5.90 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 5 luni | 120.20 | 5.20 | 9 ani | 1 lună | 135.45 | 5.92 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 6 luni | 120.70 | 5.23 | 9 ani | 2 luni | 135.88 | 5.94 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 7 luni | 121.21 | 5.25 | 9 ani | 3 luni | 136.32 | 5.97 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 8 luni | 121.72 | 5.27 | 9 ani | 4 luni | 136.75 | 5.99 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 9 luni | 122.22 | 5.29 | 9 ani | 5 luni | 137.18 | 6.02 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 10 luni | 122.73 | 5.31 | 9 ani | 6 luni | 137.62 | 6.04 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani | 11 luni | 123.24 | 5.34 | 9 ani | 7 luni | 138.05 | 6.07 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | | 123.74 | 5.36 | 9 ani | 8 luni | 138.48 | 6.09 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 1 lună | 124.23 | 5.38 | 9 ani | 9 luni | 138.92 | 6.11 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 2 luni | 124.71 | 5.41 | 9 ani | 10 luni | 139.35 | 6.14 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 3 luni | 125.19 | 5.43 | 9 ani | 11 luni | 139.78 | 6.16 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 4 luni | 125.67 | 5.45 | 10 ani | | 140.22 | 6.19 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 5 luni | 126.15 | 5.48 | 10 ani | 1 lună | 140.64 | 6.22 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 6 luni | 126.63 | 5.50 | 10 ani | 2 luni | 141.07 | 6.25 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 7 luni | 127.11 | 5.52 | 10 ani | 3 luni | 141.50 | 6.28 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 8 luni | 127.59 | 5.55 | 10 ani | 4 luni | 141.93 | 6.31 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 9 luni | 128.07 | 5.57 | 10 ani | 5 luni | 142.35 | 6.34 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 10 luni | 128.55 | 5.59 | 10 ani | 6 luni | 142.78 | 6.37 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 ani | 11 luni | 129.03 | 5.62 | 10 ani | 7 luni | 143.21 | 6.40 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Băieţi*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|* ***Băieţi*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 8 luni | 143.64 | 6.43 | 13 ani | 4 luni | 160.58 | 8.12 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 9 luni | 144.06 | 6.46 | 13 ani | 5 luni | 161.19 | 8.15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 10 luni | 144.49 | 6.49 | 13 ani | 6 luni | 161.80 | 8.17 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 ani | 11 luni | 144.92 | 6.52 | 13 ani | 7 luni | 162.41 | 8.19 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | | 145.35 | 6.55 | 13 ani | 8 luni | 163.02 | 8.22 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 1 lună | 145.84 | 6.60 | 13 ani | 9 luni | 163.63 | 8.24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 2 luni | 146.33 | 6.65 | 13 ani | 10 luni | 164.24 | 8.27 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 3 luni | 146.82 | 6.70 | 13 ani | 11 luni | 164.85 | 8.29 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 4 luni | 147.31 | 6.76 | 14 ani | | 165.46 | 8.32 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 5 luni | 147.80 | 6.81 | 14 ani | 1 lună | 165.95 | 8.28 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 6 luni | 148.29 | 6.86 | 14 ani | 2 luni | 166.44 | 8.24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 7 luni | 148.79 | 6.91 | 14 ani | 3 luni | 166.93 | 8.20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 8 luni | 149.28 | 6.96 | 14 ani | 4 luni | 167.41 | 8.16 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 9 luni | 149.77 | 7.01 | 14 ani | 5 luni | 167.90 | 8.12 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 10 luni | 150.26 | 7.06 | 14 ani | 6 luni | 168.39 | 8.08 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 ani | 11 luni | 150.75 | 7.11 | 14 ani | 7 luni | 168.88 | 8.05 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | | 151.24 | 7.16 | 14 ani | 8 luni | 169.37 | 8.01 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 1 lună | 151.82 | 7.23 | 14 ani | 9 luni | 169.86 | 7.97 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 2 luni | 152.39 | 7.31 | 14 ani | 10 luni | 170.35 | 7.93 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 3 luni | 152.97 | 7.38 | 14 ani | 11 luni | 170.84 | 7.89 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 4 luni | 153.54 | 7.45 | 15 ani | | 171.33 | 7.85 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 5 luni | 154.12 | 7.52 | 15 ani | 1 lună | 171.61 | 7.79 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 6 luni | 154.69 | 7.59 | 15 ani | 2 luni | 171.90 | 7.72 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 7 luni | 155.27 | 7.66 | 15 ani | 3 luni | 172.19 | 7.65 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 8 luni | 155.84 | 7.74 | 15 ani | 4 luni | 172.47 | 7.59 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 9 luni | 156.42 | 7.81 | 15 ani | 5 luni | 172.76 | 7.52 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 10 luni | 156.99 | 7.88 | 15 ani | 6 luni | 173.05 | 7.46 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani | 11 luni | 157.57 | 7.95 | 15 ani | 7 luni | 173.33 | 7.39 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | | 158.14 | 8.02 | 15 ani | 8 luni | 173.62 | 7.33 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | 1 lună | 158.75 | 8.05 | 15 ani | 9 luni | 173.91 | 7.26 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | 2 luni | 159.36 | 8.07 | 15 ani | 10 luni | 174.19 | 7.19 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 ani | 3 luni | 159.97 | 8.10 | 15 ani | 11 luni | 174.48 | 7.13 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Băieţi*** *|* ***Vârsta*** *|* ***Medie*** *|* ***DS*** *|*

*| | |* ***(cm)*** *|* ***(cm)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | | 174.77 | 7.06 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 1 lună | 174.90 | 7.03 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 2 luni | 175.03 | 6.99 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 3 luni | 175.17 | 6.96 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 4 luni | 175.30 | 6.92 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 5 luni | 175.43 | 6.89 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 6 luni | 175.57 | 6.85 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 7 luni | 175.70 | 6.81 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 8 luni | 175.83 | 6.78 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 9 luni | 175.97 | 6.74 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 10 luni | 176.10 | 6.71 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 ani | 11 luni | 176.23 | 6.67 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | | 176.37 | 6.64 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 1 lună | 176.43 | 6.63 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 2 luni | 176.49 | 6.61 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 3 luni | 176.55 | 6.60 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 4 luni | 176.62 | 6.59 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 5 luni | 176.68 | 6.58 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 6 luni | 176.74 | 6.57 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 7 luni | 176.81 | 6.56 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 8 luni | 176.87 | 6.54 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 9 luni | 176.93 | 6.53 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 10 luni | 176.99 | 6.52 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 ani | 11 luni | 177.06 | 6.51 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 18 ani | | 177.12 | 6.50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

**#M4**

ANEXA 5

***Teste de stimulare a secreţiei de GH***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Test | Doza | Metoda |Orar | Observaţii |*

*| | | |recoltare| |*

*| | | |(min) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Arginină |- Arginină 0,5 |Administrare |0 - 30 - |Administrarea |*

*|hidroclorid-|g/KgC în piv de|în perfuzie |60 - 90 -|GH-RH determină |*

*|GHRH |30 min |(soluţie |120 - 150|flush facial în |*

*| |- GHRH |salină 10%, | |majoritatea |*

*| | |30 g în 300 | |cazurilor |*

*| | |ml), în 30 | |Greaţă, |*

*| | |min | |parestezii, |*

*| | |1 mcg/kg | |afectarea |*

*| | |(doza maximă | |gustului |*

*| | |100 mcg) inj | | |*

*| | |i.v bolus | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Glucagon |0,03 mg/kgc, |Administrare |0 - 60 - |Greţuri, |*

*| |maxim 1 mg - |nediluat |120 - 150|vărsături, |*

*| |intramuscular | |- 180 |crampe |*

*| | | | |abdominale |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Insulina |0.05 - 0.2 U/ |- se |0 - 15 - |Risc de |*

*| |kgc |recomandă |30 - 45 -|convulsii, comă |*

*| |individualizată|abord venos |60 - 90 |hipoglicemică |*

*| |în funcţie de |permanent | |Validarea |*

*| |vârstă, IMC, |prin linie | |testului cu |*

*| |status |i.v cu ser | |documentarea |*

*| |pubertar, |fiziologic | |hipoglicemiei |*

*| |reactivitate |- se | |(scăderea sub 40|*

*| | |recomandă | |mg/dl (2,2 mmol/|*

*| | |monitorizarea| |l) sau cu 50% |*

*| | |glicemiei cu | |faţă de valoarea|*

*| | |glucometru la| |iniţială) este |*

*| | |fiecare | |necesară doar în|*

*| | |moment de | |cazul lipsei de |*

*| | |recoltare sau| |răspuns a GH |*

*| | |dacă | |Hipoglicemia |*

*| | |pacientul | |persistentă şi |*

*| | |este | |cu afectarea |*

*| | |simptomatic | |stării de |*

*| | |- la semne | |conştientă se va|*

*| | |clinice de | |corecta cu |*

*| | |hipoglicemie | |glucoză 10% (nu |*

*| | |se poate | |33%) |*

*| | |administra | |administrată i.v|*

*| | |gustare de | | |*

*| | |carbohidraţi | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Macimorelin |0.5 mg/kgcorp |Soluţia orală|30 - 45 -|Poate cauza |*

*| | |se |60 - 90 |disgeuzie. Se |*

*| | |administrează| |recomandă |*

*| | |în 30 de | |efectuarea EKG |*

*| | |minute | |şi întreruperea |*

*| | | | |medicaţiei ce |*

*| | | | |poate determina |*

*| | | | |prelungirea QT. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 96 cod (H011Q): DCI SOMATROPINUM***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecţiune genetică rară caracterizată prin hipotonie şi tulburări de alimentaţie neonatale, ulterior cu hiperfagie şi obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, şi tulburări cognitive şi de comportament.*

*În 65 - 70% din cazuri, cauza e deleţia parţială a regiunii 15q11.2-q13 (DEL 15) a cromozomului 15 paternal; în 25 - 30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocaţii la nivelul cromozomului 15. Repartiţia pe sexe este 1:1. Incidenţă - 1:25.000 nou-născuţi vii.*

*Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătăţirea creşterii lineare în copilărie, atingerea taliei ţinte finale şi îmbunătăţirea compoziţiei corporale. Dacă se iniţiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depăşesc riscurile.*

***II. Diagnostic***

*Diagnosticul sindromului Prader-Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH şi respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvenţial.*

*Pe baza anamnezei şi examenului clinic se stabileşte indicaţia de testare genetică; semnele şi simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalaţi, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.*

***III. Evaluarea pacientului înainte de iniţierea terapiei cu rhGH***

*Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Specialitate | Măsuri specifice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Endocrinologie | Auxologie - înălţime, greutate, indice de masă |*

*| | corporală, circumferinţă abdominală, ± pliuri |*

*| | cutanate, status pubertar |*

*| | Vârstă osoasă - pentru pacienţii pediatrici |*

*| | Funcţie Uroidiană - TSH, FT4 |*

*| | Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal - indicaţie de |*

*| | evaluare individualizată, în funcţie de tabloul |*

*| | clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală |*

*| | bazală a ACTH şi cortizolului |*

*| | Ax GH-IGF1 - determinare IGF 1, teste stimulare GH |*

*| | (obligatorii la pacienţii adulţi), la copii ele NU |*

*| | sunt considerate esenţiale în luarea deciziei de |*

*| | tratament cu rhGH |*

*| | Dacă vârsta >/= 6 ani - evaluare metabolică - |*

*| | hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, |*

*| | insulinemie, ± test oral de toleranţă la glucoză |*

*| | pentru pacienţii la risc (antecedente familiale |*

*| | diabet zaharat, acanthosis nigricans) |*

*| | Evaluare risc cardio-vascular - colesterol total, |*

*| | trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol |*

*| | Evaluare steatoza hepatică - GOT, GPT, ecografie |*

*| | abdominală |*

*| | ± Evaluare compoziţie corporală - DXA sau |*

*| | bioimpedanţă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Genetică | Testare genetică |*

*| medicală | Sfat genetic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Evaluare | Jurnal de dietă |*

*| nutriţională | Evaluare compoziţie dietă |*

*| (pediatru/ | Evaluare consum de calorii |*

*| endocrinolog/ | Controlul alimentelor disponibile |*

*| diabetolog/ | |*

*| dietetician) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neurologie şi | Teste psihometrice adecvate vârstei |*

*| psihiatrie | Fizioterapie - la nevoie |*

*| pediatrică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| O.R.L. | Evaluare pentru tulburări respiraţie în somn, |*

*| | sforăit, vegetaţii adenoide |*

*| | Recomandări posibile - amigdalectomie, |*

*| | adenoidectomie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Pneumologie | Obligatoriu - monitorizare pulsoximetrică în somn |*

*| | Studiu polisomnografic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ortopedie | Radiografie coloană vertebrală - evaluare risc |*

*| pediatrică | scolioză |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Vârsta de iniţiere - minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezităţii; în cazuri individualizate se poate iniţia încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.*

***Contraindicaţii de iniţiere terapie*** *- obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicaţii: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienţii acestuia, sarcina.*

***IV. Tratament - doze, mod de administrare***

*Pacienţi de vârstă pediatrică - terapia se iniţiază cu doze de 0,5 mg/m2, cu ajustarea dozelor la 3 - 6 luni în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m2.*

*În perioada de tranziţie - 0,1 - 0,2 mg/zi, în funcţie de prezenţa edemelor, tratament şi sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depăşirea nivelului superior al intervalului de referinţă pentru laboratorul folosit.*

*Somatropinum se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.*

***Această indicaţie se codifică la prescriere 858***

***V. Monitorizare***

***Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu****; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătăţirea compoziţiei corporale, creşterea calităţii vieţii, raportate la apariţia/agravarea comorbidităţilor şi/sau apariţia efectelor adverse.*

*Reguli monitorizare*

*- La 3 - 6 luni monitorizare auxologică - greutate, înălţime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertăţii atât la sexul masculin cât şi la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică şi la vârsta medie pubertară.*

*- La 6 - 12 luni evaluare compoziţie corporală - circumferinţă abdominală şi/sau pliuri cutanate şi/sau DXA sau bioimpedanţă - pentru determinarea procentuală a grăsimii şi a masei musculare corporale*

*- La 6 - 24 luni, în mod individualizat - determinarea vârstei osoase*

*- Repetare polisomnografie:*

*• în primele 3 - 6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani şi cu apnee uşoară/absenţa apneei*

*• în primele 4 - 6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată*

*- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne şi simptome de apnee obstructivă şi/sau infecţie respiratorie*

*- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei - la nevoie*

*- Monitorizare la 6 luni a funcţiei tiroidiene (TSH, free T4)*

*- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal* ***la 6 luni sau*** *în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stres - dozare cortizol bazal ± ACTH, respectiv teste dinamice*

*- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie şi/sau HbA1c, OGTT)*

*- Evaluare psihiatrică - dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă*

*- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent - inclusiv cu nutriţionist, psiholog, fizioterapeut, logoped.*

***Criterii de întrerupere a terapiei:***

*- Apneea de somn severă*

*- Epifizioliza*

*- Apariţia crizelor comiţiale*

*- Dezvoltarea unei neoplazii*

*- Oricare din contraindicaţiile iniţierii terapiei.*

***Criterii de scădere a dozelor:***

*- Apneea moderată*

*- Hipertensiunea intracraniană benignă*

*- Edeme*

*- Complicaţii ortopedice cu excepţia epifiziolizei*

*- Apariţia rezistenţei la insulină*

***VI.*** *Consideraţii ale terapiei în perioada de tranziţie - după vârsta osoasă de 14 ani la fete şi 16 ani la băieţi se opreşte tratamentul şi după 3 - 6 luni de pauză se identifică pacienţii cu deficit de GH prin test la insulină.*

*GH sub 5 ng/ml în testare defineşte deficitul de GH şi permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1 - 0,2 mg/zi.*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil şi diagnosticul molecular (Bucureşti, Iaşi, Timişoara, Tg Mureş, Cluj-Napoca, Constanţa).*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 97, cod (H01AC03): DCI MECASERMIN**

**INTRODUCERE**

Creşterea liniară postnatală la copii este influenţată de o serie de factori de mediu şi genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creştere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creştere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, având rol şi de factor de creştere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreţiei IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acid-labilă (ALS) şi proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS şi IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producţie inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreţii suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creşterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creştere (GHR) şi poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic şi molecular sunt descrise şi alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutaţii ale genei IGF-1.

Indicaţie

- tratamentul de lungă durată al deficitului de creştere la copiii şi adolescenţii cu vârste cuprinse între 2 - 18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

**SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII**

• Promovarea pe termen lung a unei creşteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiţii de siguranţă terapeutică.

• Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ; atingerea înălţimii finale a populaţiei normale, dacă este posibil.

**CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN**

**1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani** cu statură mai mică sau egală **-3 DS** faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex, cu vârsta osoasă întârziată faţă de vârsta cronologică, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriţia, afecţiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum şi orice alte cauze de faliment al creşterii şi care se încadrează în una din următoarele situaţii\*):

• **Pacienţii cu tabloul clinic şi genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutaţiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în şa") sau cei cu alte mutaţii documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH**. La aceştia valori **bazale** crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 şi/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă şi sex) permit începerea tratamentului. Aceste dozări hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard şi cu precizarea intervalului de confidenţă.

• **În absenţa trăsăturilor clasice de nanism Laron şi/sau a mutaţiilor identificate pentru DPSIGF** investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:

- **Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml**, copilul trebuie să aibă cel puţin un test pentru aprecierea secreţiei GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu **o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârstă şi sex** este înalt sugestivă pentru rezistenţă la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF-1 (punctul următor); o valoare a GH **bazal** >/= 10 ng/ml (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreţiei de GH;

- Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kg corp/zi Somatropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi şi în ziua 5. O creştere a IGF 1 faţă de valoarea bazală cu mai puţin de 15 ng/ml şi/sau a IGFBP3 cu mai puţin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

------------

**\*) este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutaţiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea şi păstrarea probelor de ADN înainte de iniţierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.**

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu Mecasermin (\*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, \*\*) evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

a. criterii antropometrice\*) (greutate, înălţime, talie în poziţie şezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc.)\*)

• **standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România** - anexate (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

b. radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă\*\*);

c. aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

d. dozare IGF I\*) (prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidenţă)

e. dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1)\*\*).

f. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionică, fosfatemie, explorarea funcţiei tiroidiene\*)

g. fund de ochi\*)

h. examen cardiologic cu ecografie cardiacă\*\*)

i. opţional DXA - întregul corp\*\*)

j. opţional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar\*\*)

k. opţional, în cazuri selecţionate, şi în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labila (ALS), GHBP (proteina de legare GH).

l. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice\*\*)

**SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)**

• Terapia cu Mecasermin trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creşterii la copii.

• Contraindicaţiile iniţierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanţa activă şi prezenţa sau suspiciunea de neoplazii active.

• Iniţierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potenţial de hipoglicemie.

• Doza de iniţiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20 - 30 de minute după o masă sau gustare - doza se menţine cel puţin o săptămână şi se va creşte treptat, doar în lipsa reacţiilor adverse, cu 40 ug/kg corp de două ori pe zi la fiecare 1 - 2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menţinere, de 120 ug/kg corp de două ori pe zi. După fiecare creştere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineaţa şi seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susţinut şi intens la 2 - 3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente este de aproximativ 3 luni.

• Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3 - 4 luni şi vor include

- evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigdaliene,

- consiliere dietetică.

- evaluarea aderenţei la tratament (prezentarea flacoanelor goale)

- monitorizarea apariţiei celor mai frecvente reacţii adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetaţii adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacţii alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.

• Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.

• Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-complianţă), examen cardiologic cu ecografie cardiacă şi radiografie de mână pentru vârstă osoasă.

• Opţional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) şi audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă şi polisomnografie şi pulsoximetrie.

**CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN**

- Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experienţă în terapia de promovare a creşterii la copil (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj) numit evaluator.

- Criterii de apreciere a eficienţei terapiei: în cursul primului an de tratament creşterea velocităţii de creştere cu cel puţin 30% faţă de velocitatea de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creştere

- În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere

- Rezultatul reevaluării poate fi:

- ajustarea dozei zilnice,

- oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

- Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau

- Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an sau

- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau

- Complianţă inadecvată sau

- Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei

**Prescriptori:** medici endocrinologi şi pediatri. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM***

***I. Indicaţie:***

***Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat***

*Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:***

***Pacienţi adulţi (>/= 18 ani) cu boala Cushing activă****, în oricare din următoarele situaţii:*

*- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie);*

*- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.*

***a. Boala Cushing activă*** *este documentată prin:*

*- Pacient cu cel puţin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a ţesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate*

*- lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 µg/dl sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau 2 mg x 2 zile*

*- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24 h*

*- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00*

*- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m. - nesupresat*

*- La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic va fi ataşat, eventual imunohistochimia pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.*

*- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.*

***Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.***

***b. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare*** *(care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):*

*- Evaluarea status-ul glicemic: glicemia à jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c);*

*- Enzimele hepatice: TGO, TGP;*

*- Ecografia de colecist;*

*- Consultul cardiologic şi EKG;*

*- Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.*

***III. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:***

*- Pacienţi cu boala Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală;*

*- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă;*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum***

*- Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile.*

*- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se administrează intramuscular profund la 28 zile.*

*- Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă subcutanată la cea intramusculară. Dacă este necesară o astfel de trecere, se utilizează doza iniţială recomandată, cu monitorizarea reacţiei de răspuns şi a tolerabilităţii.*

*- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile;*

*- Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, în administrarea sc, de două ori pe zi, iar în cazul administrării im, cu 10 mg/28 zile*

***V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum***

***1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum****, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:*

*- Examen clinic;*

*- Măsurarea* ***cortizolului urinar liber/plasmatic****. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic.*

*- La pacienţii trataţi cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.*

*- La pacienţii trataţi cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcţie de răspuns şi tolerabilitate.*

*- Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.*

***2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 - 6 luni de tratament****, prin:*

*- Examen clinic;*

*- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;*

*- Dozarea ACTH;*

*- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).*

***VI. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:***

***1. Monitorizarea metabolismului glucozei:***

*- Monitorizarea glicemiei à jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.*

***Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum*** *şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.*

*- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic.* ***Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.***

***2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:***

*- Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi;*

*- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).*

***3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină***

*- Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.*

***4. Riscul de litiază biliară:*** *ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.*

***5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare:*** *se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii;*

*- Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);*

*- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament;*

*- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.*

***VIII. Prescriptori:*** *Medicii din specialitatea endocrinologie.*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 99 cod (H05AA02): DCI TERIPARATIDUM***

***I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum***

*Tratamentul cu Teriparatidum poate fi iniţiat şi menţinut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situaţii:*

*1. Pacienţii cu* ***risc foarte crescut*** *de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică - (vezi şi Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza). Aceştia prezintă cel puţin una din următoarele:*

*- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni*

*- fracturi multiple osteoporotice*

*- fracturi de fragilitate la cel puţin 12 luni de la iniţierea unui tratament antiresorbtiv antiosteoporotic*

*- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung*

*- scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, şold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menţionate nu este posibilă sau este alterată major)*

*- probabilitate* ***foarte mare*** *de fractură în urma evaluării prin FRAX(R) (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart\_RO\_ost\_wom\_bmd.pdf).*

*Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.*

*2. Pacienţii* ***cu risc crescut*** *de fractură, care au primit tratament cu BP, în condiţiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv.*

*2.1. Riscul crescut de fractură se defineşte conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică (vezi şi Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza) la pacienţii care au oricare din următoarele:*

*- fractură de fragilitate în antecedente*

*- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS*

*- scor T între -1 şi -2,5 DS şi probabilitate* ***mare*** *de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)*

*2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul antiresorbtiv este definită ca pierderea de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări* ***seriate*** *DXA\*) ale densităţii minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)*

*------------*

*\*) examenul DXA trebuie efectuat la acelaşi aparat, la interval de un an.*

*3. Pacienţii* ***cu risc crescut*** *de fractură la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacţiilor adverse. Pentru definiţia riscului crescut de fractură vezi punctul 2.*

**#M1**

ANEXA 1

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| PROBABILITATE CRESCUTĂ | PROBABILITATE FOARTE |*

*| DE FRACTURĂ BAZATĂ PE | CRESCUTĂ DE FRACTURĂ |*

*| FRAX | BAZATĂ PE FRAX |*

*| (riscul calculat pentru |* ***(riscul calculat pentru*** *|*

*| fractura majoră |* ***fractura majoră*** *|*

*| osteoporotică este mai |* ***osteoporotică este mai*** *|*

***Categoria*** *| mare sau egal cu |* ***mare sau egal cu*** *|*

***de vârstă*** *| valoarea categoriei de |* ***valoarea categoriei de*** *|*

*(ani) | vârstă) |* ***vârstă)*** *|*

*| | |*

***50 - 54*** *|* ***5,8*** *|* ***7*** *|*

***55 - 60*** *|* ***7,1*** *|* ***8,5*** *|*

***60 - 64*** *|* ***8,7*** *|* ***10,5*** *|*

***65 - 69*** *|* ***10*** *|* ***12*** *|*

***70 - 74*** *|* ***12*** *|* ***14,4*** *|*

***75 - 79*** *|* ***13*** *|* ***15,6*** *|*

***80 - 84*** *|* ***14*** *|* ***16,8*** *|*

***peste 85*** *|* ***12*** *|* ***14,4*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M1**

***II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum***

*1. Pacienţi trataţi cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viaţă.*

*2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:*

*- apariţia unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la iniţierea tratamentului;*

*- pierderea de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări* ***seriate*** *DXA\* (la acelaşi aparat, în acelaşi loc) măsurat la minim 12 luni de la iniţierea terapiei.*

*3. Pacienţi non-complianţi la tratament cu Teriparatidum (discontinuităţi ale terapiei nejustificate medical)*

*4. Pacienţi cu contraindicaţii conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:*

*- copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulţi tineri cu cartilaje epifizare deschise;*

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*- sarcina şi alăptarea;*

*- hipercalcemie preexistentă;*

*- hiperparatiroidismul;*

*- insuficienţă renală severă;*

*- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul şi boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;*

*- creşteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;*

*- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;*

*- pacienţii cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.*

***III. Medici prescriptori:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.*

***IV. Alte recomandări:***

*- Pentru iniţierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;*

*- Programe de educare a populaţiei privind boala, importanţa terapiei, costurilor şi necesităţii complianţei etc.*

*- Trebuie minimizaţi factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicaţie psihotropă, malnutriţie, deshidratare, incontinenţă urinară cu micţiuni imperioase, covoraşe şi încălţări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinţei, obstacole pe căile de deplasare în locuinţă, fumatul, consumul de alcool.*

***V. MONITORIZARE***

*a) Documente/investigaţii obligatorii la INIŢIEREA tratamentului:*

*1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;*

*2. DXA coloană şi/sau DXA şold. În condiţiile imposibilităţii măsurării BMD la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius);*

*3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);*

*4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;*

*5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;*

*6. Examene de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă şi excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcţie de metoda laborator):*

*- fosfatază alcalină;*

*- calcemie;*

*- PTH;*

*- 25OH vitamina D;*

*- TSH, fT4;*

*- osteocalcina şi cross-laps.*

*b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:*

*1. Raport complet, care să conţină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieţii;*

*2. Evaluare morfometrică (prin aceeaşi metodă ca şi prima dată);*

*3. DXA coloană şi/sau DXA şold sau antebraţ (33% radius);*

*4. Evaluare biochimică:*

*- fosfatază alcalină;*

*- calcemie;*

*- 25OH vitamina D;*

*- osteocalcina, cross-laps.*

***NOTA:***

*• Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică şi biochimică la 3, 6, 9 luni în funcţie de caz, cu supravegherea toleranţei terapiei şi asigurarea complianţei, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianţei la tratament.*

*• Medicul curant are obligaţia de a întrerupe tratamentul la pacienţi dacă:*

*- identifică criterii de excludere;*

*- au dezvoltat reacţie adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;*

*- în caz de necomplianţă a tratamentului.*

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ***

***A. Indicaţii: boli neurologice degenerative/inflamator-imune***

*•* ***Utilizare în condiţii de spitalizare de scurtă durată într-o secţie de neurologie***

***1. Criterii de includere în tratament:***

*- pacienţi cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) - tratament de consolidare a remisiunii*

*- pacienţi cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi - tratament de consolidare a remisiunii*

*- pacienţi cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie*

*- pacienţi cu afecţiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen*

***2. Tratament:***

*- Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură*

*- Durata curei: 2 - 5 zile*

*- Repetiţia curelor la 4 - 6 săptămâni*

***II. Utilizare în condiţii de spitalizare în secţia de neurologie sau terapie intensivă neurologică***

***1. Criterii de includere în tratament:***

*- pacienţi cu poliradiculonevrita acută Guillain Barre*

*- pacienţi cu decompensări acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune*

*- tratamentul acut al crizei miastenice*

***2. Tratament:***

*- Doza: 2 g/kg corp/cură*

*- Durata curei: 5 zile*

***III. Prescriptori:*** *medicii din unităţile sanitare prin care se derulează PNS boli rare - boli neurologice degenerative/inflamator-imune.*

***B: Indicaţii: Imunodeficienţele primare***

***I. Criterii de includere***

*Pacient 0 - 18 ani şi adulţi, cu unul dintre următoarele diagnostice:*

*1. Imunodeficienţe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:*

*- Agamaglobulinemie*

*- Imunodeficienţă comună variabilă*

*- Sindroame hiper IgM*

*- Deficit de subclase de IgG\* care nu răspunde la antibioterapia profilactică*

*- Deficienţe simptomatice de anticorpi specifici\*\* care nu răspund la vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic* ***polizaharidic*** *şi nici la antibioterapia profilactică*

*- Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a micii copilării\*\*\**

*2. Imunodeficienţe combinate severe*

*3. Imunodeficienţe combinate*

*4. Imunodeficienţe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge,* ***sindrom Kabuki cu imunodeficienţă****)*

*5. Alte imunodeficienţe primare* ***(de exemplu sindrom Griscelli)***

*\* Necesită documentarea lipsei de răspuns la vaccin polizaharidic (anti-pneumococic neconjugat,* ***polizaharidic****, a se vedea mai jos) şi/sau proteic (tetanic, difteric)*

*\*\* Necesită vârsta de peste 2 ani şi documentarea prin dubla dozare a* ***anticorpilor IgG antipneumococici*** *- iniţial* ***înainte de vaccinare*** *şi la 2 luni după o doză de vaccin anti-pneumococic* ***polizaharidic****, la ambele fiind necesară evidenţierea de titruri neprotective* ***(titrul protectiv este definit printr-o valoare de >/= 1.3 mcg/ml sau prin creşterea titrului global de anticorpi IgG anti-pneumococici de cel puţin două ori postvaccinare; se interpretează în contextul istoricului vaccinal)****.*

*\*\*\* Durata recomandată a tratamentului este de 1 an; ulterior, dozele se vor spaţia (2 doze la 6 săptămâni, 2 doze la 8 săptămâni). Dacă situaţia o permite, tratamentul se va opri după această perioadă.*

***II. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament*** *(dacă este cazul)*

*Reacţia anafilactică la Ig i.v. reprezintă contraindicaţie de administrare a aceluiaşi produs.*

*Dacă tratamentul cu Ig este totuşi necesar, se va înlocui cu unul s.c. sau, dacă nu este posibil, cu un alt produs i.v.*

***III. Tratament:***

*- la începutul tratamentului, doza este 0.4 - 0.8 g/kgc la interval de 3 - 4 săptămâni;*

*- dozele ulterioare vor fi individualizate (mai mici/mai mari, mai rare/mai dese) pentru fiecare bolnav astfel încât nivelele de IgG înainte de administrare să se menţină în valori normale pentru vârstă şi să fie liber de infecţii;*

*- doza va fi rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de flacoane (****se va folosi întotdeauna un număr întreg de flacoane!).***

***Contraindicaţii:***

*Hipersensibilitate la substanţa activă (IgG) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

*Hipersensibilitate la imunoglobulinele umane, în special în cazurile foarte rare de deficienţă de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA.*

*Hipersensibilitate sistemică cunoscută la hialuronidază sau la hialuronidază umană recombinantă.*

***IV. Precauţii. Atenţionări***

*Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.*

*Pacientul trebuie să fie bine hidratat.*

*Se va folosi premedicaţie (ibuprofen, paracetamol, anithistaminice sau corticosteroizi) doar în cazuri selecţionate, pe baza istoricului personal (de exemplu, istoric de cefalee, prurit sau urticarie la administrări anterioare).*

*Se vor respecta cu stricteţe vitezele de infuzie precizate în prospect, în funcţie şi de toleranţa pacientului.*

*Pacienţii care au în istoric o reacţie anafilactică (nu reacţie transfuzională simplă cu hemoliză!) la produse din sânge, pot fi testaţi pentru prezenţa anticorpilor anti IgA înaintea începerii tratamentului cu imunoglobulina i.v. Dacă testarea nu este posibilă, se va prefera un produs cu administrare subcutanată, iar - dacă nu există această opţiune - se va alege un produs cât mai sărac în IgA, se va folosi premedicaţie şi se va pregăti de fiecare dată trusa de urgenţă (adrenalină, corticosteroid, antihistaminic, soluţie cristaloidă).*

*Administrarea de vaccinuri vii atenuate (ROR, varicelo-zosterian) trebuie amânată până la 8 - 10 luni de la încheierea tratamentului cu Ig i.v.*

***V. Schimbarea terapiei***

*Se va evita, pe cât posibil, schimbarea produsului, dacă acesta este eficient şi nu produce efecte adverse la acel pacient.*

*La indicaţia medicului curant şi dacă familia şi pacientul sunt de acord, se poate trece la tratament de substituţie cu imunoglobulină pe cale subcutanată.*

***VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice şi a evoluţiei sub tratament***

*- nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitele pure de anticorpi şi minim 800 mg/dl pentru deficitele combinate sau la pacienţii cu bronşiectazie; uneori, poate fi necesar chiar şi un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP şi complicaţii ale acestora;*

*- doza folosită trebuie să asigure protecţie faţă de infecţiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) şi nu faţă de orice infecţie;*

*Bronşiectaziile progresează lent, de multe ori în ciuda tratamentului cu Ig, din cauza faptului că IgG nu trece în secreţii; în aceste cazuri se va asocia profilaxie antimicrobiană (de ex. amoxicilină, cotrimoxazol) sau antineutrofilică (azitromicină)*

***VII. Întreruperea tratamentului***

*Tratamentul se întrerupe doar dacă el devine inutil (reluarea producţiei normale de imunoglobuline, ca urmare a transplantului de măduvă sau celule stem sau ca urmare a tratamentului genetic).*

***VIII. Prescriptori:*** *medicii din unităţile sanitare prin care se derulează PNS boli rare - tratamentul sindromului de imunodeficienţă primară.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 101, cod (J002N): DCI RIBAVIRINUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

**Doze**

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Stadiul BCR** | **Ribavirinum** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min) | 800 - 1200 mg în două doze |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)| 400 - 800 mg |

| | (Nu este recomandată când |

| | eRFG < 50 mL/min) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 (eRFG < 15 mL/min) | Nu este recomandată |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 102, cod (J003N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2B**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Stadiul BCR** | **Peginterferonum alfa 2b** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min) | 1,5 mcg/kg-săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)| 1 mcg/kg-săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 (eRFG < 15 mL/min) | 1 mcg/kg-săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC).

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 103, cod (J004N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2A**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcţional: renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Stadiul BCR** | **Doza Peginterferonum alfa 2a**|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min) | 180 mcg/săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)| 135 mcg/săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 (eRFG < 15 mL/min) | 135 mcg/kg-săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 104, cod (J005N): DCI LAMIVUDINUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **eRFG (mL/min)** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | **>/= 50** | **30 - 50** | **10 - 29** | **< 10** | **HD** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Lamivudina|100 mg p.o.|100 mg |100 mg |35 mg |35 mg |

| |la 24 ore |iniţial, |iniţial, |iniţial, |iniţial, |

| | |apoi 50 mg,|apoi 25 mg,|apoi 15 mg,|apoi 10 mg,|

| | |p.o. la 24 |p.o. la 24 |p.o. la 24 |p.o. la 24 |

| | |ore |ore |ore |ore |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 105, cod (J006N): DCI INTERFERONUM ALFA 2B**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unităţi/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106, cod (J007N): DCI INTERFERONUM ALFA 2A**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unităţi x 3/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 107, cod (J008N): DCI ENTECAVIRUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **eRFG (mL/min)** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | **>/= 50** | **30 - 50** |**10 - 29**| **< 10** | **HD** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Entecavirum |0.5 mg |0.25 mg |0.15 mg|0.05 mg |Administrare|

| |p.o. la |p.o. la |p.o. la|p.o., la|după HD |

| |24 ore |24 ore |24 ore |24 ore | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Entecavirum |1 mg p.o.|0.5 mg p.o.|0.3 mg |0.1 mg |Administrare|

|(la non- |la 24 ore|la 24 ore |p.o. la|p.o. la |după HD |

|responsivi | | |24 ore |24 ore | |

|la | | | | | |

|lamivudina) | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 108, cod (J009N): DCI ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **eRFG (mL/min)** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | **>/= 50** | **30 - 50** | **10 - 29** | **< 10** | **HD** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Adefovir | 10 mg p.o.| 10 mg p.o.| 10 mg p.o.| - | 10 mg p.o.|

| | la 24 ore | la 48 ore | la 72 ore | | la 7 zile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

**Prescriptori:** Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 109, cod (J010D): DCI CASPOFUNGINUM**

**Indicaţii**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3

- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

• A. Contactul cu sectorul sanitar:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1) Fără contact | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2) Contact fără proceduri invazive | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3) Contacte repetate cu proceduri invazive | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

• B. Tratament AB:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1) Fără AB | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2) Cu AB în antecedente | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

• C. Caracteristicile pacientului:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1) Tânăr - fără comorbidităţi | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2) Vârstnic cu comorbidităţi | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3) Pacient imunodeprimat: | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

- AIDS

- BPOC

- Cancer

- BMT

**Tratament**

**Schema de tratament:**

Se iniţiază tratamentul cu Caspofungin şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

**Doze:**

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 110, cod (J012B): DCI VORICONAZOLUM**

**Indicaţii**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3

- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

• A. Contactul cu sectorul sanitar:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1) Fără contact | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2) Contact fără proceduri invazive | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3) Contacte repetate cu proceduri invazive | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

• B. Tratament AB:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1) Fără AB | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2) Cu AB în antecedente | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

• C. Caracteristicile pacientului:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1) Tânăr - fără comorbidităţi | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2) Vârstnic cu comorbidităţi | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3) Pacient imunodeprimat: | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

- AIDS

- BPOC

- Cancer

- BMT

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| sau 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Tratament**

**Schema de tratament:**

Se iniţiază tratamentul cu voriconazol şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

**Doze:**

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză şi infecţii severe cu alte mucegaiuri. În infecţiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.

- oral (comprimate şi suspensie):

• Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi

• Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU***

***I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ:*** *abordarea terapeutică a infecţiilor pulmonare cronice cauzate de Pseudomonas aeruginosa, la pacienţii cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puţin 6 ani.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:***

***A. Criterii de includere:***

*- infecţie respiratorie cu Pseudomonas aeruginosa la un pacient cu fibroză chistică.*

*- vârsta peste 6 ani*

***B. Criterii de excludere:***

*- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul*

*- incapacitatea pacientului de a inhala corect*

*- prezenţa efectelor adverse importante sau alergie la medicament*

***III. TRATAMENT***

***Doze***

*- Adulţi şi copii cu vârsta de cel puţin 6 ani: 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cât mai apropiat de 12 ore.*

*Notă: Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător*

*Iniţierea terapiei se face astfel:*

*- în infecţia acută/exacerbare sau primoinfecţie cu Pseudomonas aeruginosa, în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive*

*- în infecţia cronică se administrează 6 luni consecutive, dupa care se face control bacteriologic obligatoriu, în functie de care se ia decizia ulterioară.*

***Mod de administrare:***

*Colistimetatul de sodiu este indicat doar pentru administrare inhalatorie.*

*- Capsulele cu colistimetatul de sodiu trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul de pulbere care apartine medicamentului respectiv.*

*- Capsulele nu trebuie să fie ingerate*

*- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului si familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.*

*- Dacă sunt urmate şi alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:*

*• Mucolitice inhalatorii*

*• Bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie*

*• Fizioterapie toracică*

*• Alte medicamente cu administrare inhalatorie*

*• Colistimetat de sodiu*

***Durata*** *tratamentului: în primoinfecţie/infecţie acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infecţia cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei înca 3 luni dacă nu s-a obţinut cultura negativă şi starea clinică o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obţine beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.*

***IV. PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:***

*- se recomandă precauţie în administrarea la pacienţii cu patologie renală, cu tulburări de auz, bronhospasm, antecedente de nefrite medicamentoase, sensibilizări cunoscute la aminoglicozide, miastenia gravis, Parkinson, porfirie*

*- utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie cu alte medicamente cu potenţial nefrotoxic sau neurotoxic, ca aminoglicozidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanţele curariforme, trebuie evitată.*

*- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicină şi claritromicină sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacina şi ciprofloxacina trebuie efectuată cu precauţie la pacienţii diagnosticaţi cu miastenia gravis*

*Sarcina*

*Datele provenite din utilizarea colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Colistimetatul de sodiu nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.*

*Alăptarea*

*Datele fizico-chimice sugerează excreţia colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.*

*EFECTE SECUNDARE POSIBILE*

*Bronhospasm şi tuse*

*La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Dacă este cazul, se recomandă administrarea de beta-2-agonişti, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.*

*Hemoptizie*

*Hemoptizia este o complicaţie posibilă în fibroza chistică şi este mai frecventă la adulţi. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienţii cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obţinute în urma administrării tratamentului sunt considerate mai mari decât riscurile de inducere a unei noi hemoragii.*

*Exacerbare respiratorie acută*

*Dacă se dezvoltă exacerbări respiratorii acute, trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană suplimentară, cu medicamente administrate intravenos sau oral.*

*Suprainfecţie micotică orală*

*După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecţii micotice orale pe durata tratamentului.*

*Nefrotoxicitate/neurotoxicitate*

*Există o absorbţie transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudenţă când se administrează colistimetat de sodiu la pacienţi cunoscuţi ca fiind predispuşi la reacţii adverse nefrotoxice sau neurotoxice.*

***VI. CONTRAINDICAŢII***

*Alergie/hipersensibilizare la substanţa activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienţi.*

***VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI****/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE*

*Monitorizarea eficienţei terapeutice se face la sfîrşitul celor 6 luni de la iniţierea medicaţiei, prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistenţă a infecţiei, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu altă medicaţie antibiotică inhalatorie. Tratamentul se administrează pe o perioadă de 6 - 9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile, iar în prezenţa acestora, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.*

***VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI***

*Întreruperea tratamentului se va face în următoarele cazuri:*

*- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, alergiilor, ineficienţei sau a apariţiei reacţiilor adverse severe*

*- Decizia de a întrerupe medicaţia în cazul sarcinii şi alăptării, dacă acest lucru se impune*

*- Decizia pacientului şi a părinţilor de a întrerupe tratamentul*

***IX. MEDICI PRESCRIPTORI:***

*Tratamentul se iniţiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, cu experienţă în diagnosticarea, monitorizarea şi tratamentul fibrozei chistice, şi poate fi continuat de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 112, cod (J02AC05): DCI ISAVUCONAZOLUM**

Isavuconazolul este un triazol de a doua generaţie cu activitate împotriva unui spectru larg de ciuperci importante din punct de vedere clinic. Precursorul său solubil în apă, sulfatul de isavuconazoniu, disponibil pentru administrare intravenoasă şi orală, este aprobat în SUA şi UE pentru tratamentul adulţilor cu aspergiloză invazivă şi mucormicoză.

**INDICAŢIA TERAPEUTICĂ**

Pacienţii adulţi diagnosticaţi cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiţii particulare

**CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

Pacienţi adulţi cu aspergiloza invazivă sau mucormicoză dovedită micologic şi care îndeplinesc minim una din condiţiile de mai jos:

- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B şi Voriconazol este contraindicat

- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opţiunile terapeutice actuale din cauza toxicităţii crescute, sau datorită interacţiunii cu alte medicamente pe care aceşti pacienţi la iau

- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la eşec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invazivă la:

- pacienţi imunocompromişi

- pacienţii cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice

- pacienţii cu hemopatie malignă

**CRITERII DE EXCLUDERE**

Pacienţi la care datele clinice, şi biologice, microbiologice, imagistice şi histopatologice nu susţin forma invazivă de aspergiloză

Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii următori:

- Manitol (E421)

- Acid sulfuric

Pacienţi cu sindrom de QT scurt congenital

Administrare concomitentă cu ketoconazol.

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (> 200 mg la fiecare 12 ore).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acţiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină şi sunătoare sau cu inductori moderaţi ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină şi etravirină.

**EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ**

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienţi imunocompromişi

- pacienţii cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice

- pacienţii cu hemopatie malignă

Radiografia toracică ce evidenţiază opacităţi pneumonice cu tendinţă la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.

CT torace ce descrie o cavitate ce conţine în interior o masă cu "semnul lunei" sau semnul Monad şi la examinarea CT în dinamica, deplasarea micetomului, care "cade" în interiorul cavităţii la schimbarea poziţiei pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.

Lavajul bronhoalveolar, puncţia - biopsie cu ac fin sau toracoscopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă şi însămânţare de culturi ce vor fi pozitive pentru A. fumigatus.

Examenul ORL ce decelează infecţie a canalului auditiv cu secreţii verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări şi la examenul micologic se evidenţiază aspergilus.

Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros şi culturi Gram şi Giemsa pozitive. Este confirmat de apariţia septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitreos.

Test PCR pozitiv.

Test imunoenzimatic de depistare a antigenului galactomannan pozitiv

**DOZA DE ADMINISTRARE**

Tratamentul se poate administra prin perfuzie intravenoasă (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire şi diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orală 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreţinere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenţie raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilităţii orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orală la cea intravenoasă este adecvată în cazul în care aceasta are indicaţii clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienţi

- Vârstnici (>/= 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Cu toate acestea, experienţa clinică la pacienţii vârstnici este limitată.

- Copii şi adolescenţi Siguranţa şi eficacitatea Isavuconazol la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.

- Insuficienţă renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.

- Insuficienţă hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasele ChildPugh A şi B). Isavuconazol nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată, cu excepţia cazului în care se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscurile.

**MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ŞI A TOXICITĂŢII:**

Diminuarea până la dispariţia leziunilor descrise mai sus

Monitorizarea următoarelor tulburări:

- Tulburări hematologice şi limfatice: Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie

- Tulburări ale sistemului imunitar - Hipersensibilitate

- Tulburări metabolice şi de nutriţie - Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriţie

- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie

- Tulburări ale sistemului nervos - Cefalee; Somnolenţă; Convulsii; Sincopă; Ameţeală; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice şi vestibulare Vertij

- Tulburări cardiovasculare - Fibrilaţie atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitaţii Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială

- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale - Dispnee; Insuficienţă respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;

- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greaţă; Durere abdominală Dispepsie; Constipaţie; Distensie abdominală

- Tulburări hepatobiliare - Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită

- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamiltransferazei

- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat - Erupţie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteşii; Alopecie;

- Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv - Durere lombară

- Tulburări renale şi ale căilor urinare-Insuficienţă renală;

**PRESCRIPTORI**

Tratamentul se iniţiază de către medicii oncologi, hematologi, medicii specialişti din centrele acreditate pentru activitatea de transplant şi nominalizate prin ordin al ministrului sănătăţii, alţi medici din specialităţi clinice conform competenţelor şi poate fi continuat, pentru administrarea orală în ambulatoriu de medici din specialităţile clinice, conform competenţelor sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale, în dozele şi pe durata indicate în aceasta.

**#M17**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM***

***1. Indicaţie***

*Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienţi adulţi cu ciroză compensată - Child - Pugh A, trataţi anterior cu agenţi antivirali cu acţiune directă DAA şi fără răspuns terapeutic*

***2. Criterii de includere***

*Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect şi complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecţionist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecţie) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică)*

***Comentarii:***

*1. Pacienţii cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiţia ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigaţiile imagistice efectuate la cel puţin 24 săptămâni să arate lipsa recurenţei bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind iniţierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice şi evoluţia nefavorabilă.*

*2. Pacienţii cu afecţiuni maligne extrahepatice trataţi curativ, cu rata de recidivă redusă, necesită şi consultul şi acordul medicului curant (hematolog, oncolog).*

*3. Pacienţii cu coinfecţie B - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB, utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv, dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.*

*4. Pentru coinfecţia VHC + HIV, tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV.*

*5. Tratamentul şi monitorizarea infecţiei VHC la pacienţii posttransplant hepatic sau posttransplant de organe solide se vor efectua în centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/centrul de transplant care a luat în evidenţă pacientul (pentru pacienţii care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecţionist din centru, deoarece sunt necesare asigurarea în permanenţă a imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.*

*Eficacitatea şi siguranţa nu au fost evaluate la pacienţii posttransplant hepatic. În consecinţă utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor şi beneficiilor, iar medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.*

***3. Evaluarea preterapeutică***

*- Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecţie >/= 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC. Dacă viremia este mai veche de 6 luni faţă de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.*

*- Transaminazele serice (ALT, AST)*

*- Hemograma*

*- Albumina serică*

*- Bilirubina totală*

*- TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie </= 6*

*- Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului*

*- Creatinina serică şi clearance la creatinină*

*- Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)*

*- Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)*

*- Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puţin unul din aceşti parametri este pozitiv, se efectuează viremia VHB.*

*- Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienţii cu transplant*

*- Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea şi evaluarea contraindicaţiilor din punctul de vedere al specialităţii respective pentru introducerea tratamentului antiviral.*

*- Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi rezumatul caracteristicilor produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).*

***4. Criterii de excludere/Contraindicaţii***

*- Pacienţii adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral susţinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior şi cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecţie)*

*- Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte*

*- Cancerele hepatice tratate prin rezecţie, ablaţie, TACE la mai puţin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă postprocedură*

*- Afecţiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potenţial curativ*

*- Pacienţi cu insuficienţă renală cronică severă (e GFR < 30 ml/min/1,73 m2) sau pacienţi cu insuficienţă renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă*

*În RCP-ul produsului este specificat faptul că "nu există suficiente date legate de tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală în stadiul terminal şi nu a fost studiat la pacienţii cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la aceşti pacienţi în absenţa altor opţiuni terapeutice". Deci această contraindicaţie poate fi considerată o contraindicaţie relativă. Medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.*

*- Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: toate interacţiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com, RCP-ul produsului şi listarea graficului de interacţiuni posibile.*

***5. Tratament - posologie:***

*Combinaţii (SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg + VOXILAPREVIR 100 mg) - 1 cp/zi*

*Durata tratamentului:*

*- 12 săptămâni*

*Monitorizarea tratamentului*

*• La terminarea tratamentului:*

*- transaminazele serice, hemograma, albumina, INR.*

*• La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:*

*- viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC*

*Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs şi ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel), se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.*

***6. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei***

*a) Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):*

*- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

*b) Eşec terapeutic:*

*- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

***7. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea gastroenterologie şi medici din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CASA OPSNAJ.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM**

**Indicaţie: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg**

**I. Definiţia afecţiunii**

Infecţia HIV/SIDA este o infecţie cu virusul imunodeficienţei umane, cronică, progresivă, care afectează şi elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluţia este spre deces prin boli infecţioase cu germeni oportunişti. Evoluţia bolii grefată de infecţiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Conform definiţiei CDC revizuite în 2003, infecţia HIV/SIDA recunoaşte:

• stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual >/= 29% şi nu sunt manifestări clinice;

• stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 şi 499/ml sau procentual între 14 şi 28%;

• stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecţia cronică progresivă într-o infecţie cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidităţi. În acest sens, în prezent se foloseşte o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral şi să prevină apariţia rezistenţei - asociere şi secvenţiere conform ghidurilor naţionale şi internaţionale. Dolutegravir aparţine unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în ţară. Conform recomandărilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opţiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienţi (1).

**III. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

• pacienţi adulţi, adolescenţi **şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg**, infectaţi cu HIV-1, fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;

• naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;

• experimentaţi la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază şi fără rezistenţă documentată la această clasă.

• experimentaţi la terapia ARV cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază.

**Grupe speciale de pacienţi**

Copii şi adolescenţi 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienţi infectaţi cu HIV-1 cu vârsta între 12 şi 18 ani, expuşi tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulţii trataţi cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA şi EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcţie de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani **şi greutatea de peste 15 kg** (1).

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populaţională a dolutegravirum în care s-au folosit date obţinute de la adulţi infectaţi cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficienţă renală

Clearance-ul renal al substanţei active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum.

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienţii care fac dializă.

Insuficienţă hepatică

Dolutegravirum este metabolizat şi eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilităţii sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb şi de fază III pentru adulţi nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populaţională nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Formulare:** tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienţi infectaţi cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

• 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulţi şi adolescenţi > 40 kg fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitor de integrază

• La această categorie de pacienţi, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, neviparine, tipranavit/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)

• 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienţii cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

• 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 şi 40 kg

• 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 şi 30 kg

• 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 şi 20 kg.

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustaţi (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustaţi nu se face în doza de 50 mg/zi. (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r şi Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacţiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale şi nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viaţa, în condiţiile în care se menţine supresia virală ca urmare a eficienţei schemei şi a complianţei pacientului. În condiţiile apariţiei eşecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistenţă şi conform ghidurilor în vigoare.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariţiei sindromului de reconstrucţie imună sau a reacţiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

• creatinina serică şi enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP

• de verificat după 2 săptămâni de la iniţierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situaţii nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acţiona conform practicii locale şi RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici şi virusologici:

• HIV-RNA, CD4;

• la 6 luni de la iniţierea schemei de tratament care conţine şi dolutegravirum.

Obţinerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la iniţierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului naţional.

**Criterii de excludere din tratament:**

• pacienţii cu hipersensibilizare cunoscută la substanţa de bază sau la excipienţi;

• concomitenţa unei suferinţe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;

• pacienţii cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

**VI. Reluare tratament (condiţii):**

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

• nu a fost anterior oprit pentru alergie şi/sau hipersensibilizare;

• testele de rezistenţă nu documentează mutaţii specifice care să crească FC (fold change).

**VII. Prescriptori:**

Medicii specialişti în boli infecţioase din centrele regionale HIV şi din spitalele de boli infecţioase din ţară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările şi completările ulterioare.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 115, cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)**

**I. Indicaţia terapeutică**

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecţiei cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

1. Criterii de includere în tratament

• Adulţi cu vârsta >/= 18 ani CMV-seropozitivi [R+]

• Pacienţii care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii

• pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

• Administrare concomitentă cu pimozidă.

• Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.

• administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină.

• pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

• pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă

**III. Tratament**

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

• Tratamentul poate să fie iniţiat în ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după transplant. Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

Mod de administrare:

• Tratamentul cu letermovir se administrează oral o dată pe zi, în doză de 480 mg. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Siguranţa şi eficacitatea administrării letermovir pentru mai mult de 100 zile nu au fost studiate în studiile clinice.

- Profilaxia prelungită cu letermovir mai mult de 100 zile după transplant poate fi benefică la unii pacienţi cu risc crescut de reactivare tardivă a infecţiei cu CMV.

- Administrarea profilactică de letermovir pentru mai mult de 100 zile necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu risc.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente

- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

• posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.

• scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

• Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.

• Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.

• Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentraţiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

**IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Grupe speciale de pacienţi

- Insuficienţă hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

- Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală - letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă.

- Insuficienţă renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.

- Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea letermovir la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interacţiuni medicamentoase

letermovir trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după iniţierea şi după oprirea tratamentului cu letermovir, precum şi după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor şi transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate şi transportate. Ca urmare, pentru voriconazol şi fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acţiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacităţii acestuia. Letermovir poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienţi

letermovir conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă şi s-a iniţiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

**VI. Prescriptori:** medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internării pacientului şi ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidenţă, în baza scrisorii medicale emisă de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menţiona obligatoriu doza de administrare şi numărul de zile de tratament cu letermovir rămase din durata recomandată de administrare de 100 zile după transplant.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 116 cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ***

***Imunoglobulina umană normală de administrare subcutanată se poate injecta simplu subcutanat (IgSC) (Gammanorm\*, Cutaquig\*) sau facilitat (FSCIg) (HyQvia\*).***

*\* Produse autorizate pe piaţă în România până în prezent*

***DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*- sindroame de imunodeficienţă primară:*

*• agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale*

*• imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)*

*• imunodeficienţe combinate*

*• deficite de subclasă IgG*

*• deficite anticorpice specifice*

***CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:***

*- Terapie de substituţie la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta între 0 şi 18 ani) cu sindroame de imunodeficienţă primară cum sunt:*

*• agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale*

*• imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)*

*• imunodeficienţe combinate*

*• deficite de subclasă IgG cu infecţii recurente*

*• deficite anticorpice specifice*

***SELECŢIA PACIENŢILOR***

*Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficienţă primară care necesită substituţie cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.*

*Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienţii care:*

*- au prezentat reacţii adverse severe la administrarea intravenoasă*

*- au abord venos dificil*

*- administrarea intravasculară oferă fluctuaţii mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, şi în consecinţă prezintă infecţii frecvente şi/sau necesită administrare mai frecventă*

*- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital*

*- au o profesie sau un regim de viaţă care nu permite prezenţa lunară la spital pentru administrarea intravasculară*

*- solicită această cale de administrare*

*Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experienţă în tratamentul imunodeficienţelor primare şi pacient/părintele sau tutorele legal al pacientului şi numai după ce pacientul a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.*

***Eligibilitatea pacientului***

*Pacientul sau cel care îngrijeşte pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic şi psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC sau FSCIg).*

*Pentru aceasta, pacientul/îngrijitorul trebuie:*

*- Să înţeleagă şi să respecte importanţa depozitării şi manipulării corecte a medicamentului*

*- Să înţeleagă şi să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg*

*- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)*

*- Să ştie să aleagă locul corect pentru administrare şi să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg*

*- Să înţeleagă corect doza care trebuie administrată*

*- Să respecte regulile de asepsie*

*- Să ştie să insere acul, să verifice prezenţa sângelui şi ce trebuie făcut în acest caz*

*- Să noteze informaţiile legate de administrare (doza, locul de administrare şi numărul acestora, timp de administrare)*

*- Să înţeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită*

*- Să ştie ce efecte adverse pot apărea şi ce trebuie făcut în cazul apariţiei lor*

*- Să înţeleagă importanţa notării şi raportării efectelor adverse legate de tratament*

*- Să revină la timp în clinică pentru evaluare şi pentru a-şi ridica prescripţia medicală ce se va elibera prin farmacia unităţii sanitare prin care se derulează programul*

***Contraindicaţii ale administrării IgSC şi FSCIg***

*- Anafilaxie sau reacţii sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază*

*- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)*

*- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice*

*- Afectarea capacităţii de a înţelege*

*- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacităţii de prehensiune, vedere mult scăzută*

***Încetarea administrării IgSC şi FSCIg***

*- la cererea pacientului/tutorelui legal*

*- pacient necompliant*

*- evoluţie nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte*

*- reacţii severe la locul de administrare*

*- reacţie de hipersensibilitate severă la substanţa activă, hialuronidază (Hyqvia) sau oricare dintre excipienţi*

*- oricare dintre situaţiile care contraindică administrarea de IgSC şi FSCIg*

***TRATAMENT:***

*Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul imunodeficienţei.*

*Administrarea subcutanată, atât pentru IgSC cât şi pentru FSCIg se iniţiază în spital după ce pacientul/părintele sau tutorele legal a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul iniţiator este sigur că pacientul/părintele şi-a însuşit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijeşte pacientul.*

***Scheme de administrare***

*Doza recomandată de imunoglobulină este de 0,4 - 0,8 g/kg/lună şi va fi individualizată şi adaptată pentru fiecare pacient în funcţie de răspunsul farmacocinetic şi clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecţii.*

***A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IglV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC sau FSCIg să se iniţieze după atingerea nivelelor serice optime de Ig.***

*Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă.*

*Doza săptămânală de IgSC sau FSCIg este identică cu 1/3 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 3 săptămâni şi respectiv 1/4 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 4 săptămâni.*

*Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecţii a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente şi a menţinerii unor nivele plasmatice mai constante.*

*a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)*

*Doza lunară de imunoglobulină administrată anterior intravenos se va divide în patru şi se va administra săptămânal.*

*b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)*

*HyQvia este disponibil ca o unitate cu două flacoane, conţinând un flacon cu imunoglobulină umană normală (imunoglobulină 10% sau Ig 10%) şi un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20).*

*Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care creşte permeabilitatea ţesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a ţesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstiţiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 0,5 zile. Hialuronidaza recombinantă umană din HyQvia acţionează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile şi permeabilitatea ţesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.*

*La fiecare infuzie, iniţial se va administra subcutanat şi în acelaşi loc hialuronidaza şi apoi imunoglobulina.*

*Cantitatea de hialuronidază umană recombinantă care trebuie injectată depinde de doza de imunoglobulină care se administrează iar echivalenţele dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 1.*

***Tabelul 1.***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Echivalenţele între hialuronidază şi imunoglobulină |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Hialuronidaza umană | Imunoglobulina normală umană |***

***| recombinantă | 10% |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Volum (ml) | Proteină (grame) | Volum (ml) |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| 1,25 | 2,5 | 25 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2,5 | 5 | 50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 | 10 | 100 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 | 20 | 200 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 15 | 30 | 300 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Imunoglobulina HyQvia se poate administra la un interval de 3 săptămâni sau 4 săptămâni. Iniţierea administrării de imunoglobulină HyQvia depinde de intervalul de timp dintre administrări pentru care se optează şi este prezentată în Tabelele 2 şi 3.*

***Tabelul 2. Iniţierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 3 săptămâni***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Săptămâna după ultima | Procentul din doza finală |***

***| administrare de IgIv sau IgSC | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***Săptămâna 1*** *|* ***25%*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Săptămâna 2*** *|* ***50%*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 3 | Nu se administrează |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Săptămâna 4*** *|* ***100%*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tabelul 3. Iniţierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 4 săptămâni***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Săptămâna după ultima | Procentul din doza finală |***

***| administrare de IgIv sau IgSC | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***Săptămâna 1*** *|* ***25%*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Săptămâna 2*** *|* ***50%*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 3 | Nu se administrează |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Săptămâna 4*** *|* ***75%*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 5 | Nu se administrează |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 6 | Nu se administrează |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Săptămâna 7*** *|* ***100%*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*După perioada de iniţiere se continuă administrarea de HyQvia la un interval de 3 şi respectiv 4 săptămâni în funcţie de regimul ales.*

***B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat şi optează pentru administrarea subcutanată a imunoglobulinei, aceasta se va face astfel:***

*a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)*

*- se administrează o doză de încărcare de 0,1 g/kg/doză 4 - 5 zile consecutiv*

*- după atingerea stării de echilibru a concentraţiilor de IgG, se administrează doze de întreţinere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4 - 0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)*

*- ajustarea dozelor şi a intervalului dintre administrări se face în funcţie de nivelul concentraţiei minime plasmatice şi de frecvenţa infecţiilor.*

*b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)*

*Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 şi 3)*

***C. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare subcutanată şi optează pentru alt tip de imunoglobulină de administrare subcutanată, administrarea acesteia se va face astfel:***

*a) Trecerea de la o IgSC simplă la o altă IgSC simplă (Gammanorm, CutaQuig)*

*Se administrează aceeaşi doză săptămânală dar se iniţiază cu o viteză de administrare mai mică, cu creşterea progresivă a acesteia.*

*b) Trecerea de la o IgSC simplă la imunoglobulină subcutanată facilitată (HyQvia)*

*Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 şi 3)*

*În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare şi creşterii în greutate a gravidei.*

***Mod de administrare***

*•* ***Calea subcutanată***

*a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)*

*- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare*

*- doza poate fi administrată în mai multe locuri concomitent, volumul maxim per site fiind de maxim 25 ml înainte de a 10-a infuzie. După a 10-a infuzie, volumul/site poate fi crescut gradual până la maxim 35 ml/site în funcţie de toleranţa pacientului.*

*- viteza iniţială de perfuzare este de 10 ml (copil) - 15 ml (adult)/oră/site*

*- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 - 2 ml/oră/site, la interval de trei până la patru săptămâni în funcţie de toleranţa pacientului. Viteza maximă de administrare, dacă este tolerată, este de 100 ml/oră pentru toate site-urile la un loc.*

*- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu stricteţe.*

*- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri*

*- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă şi de grosimea ţesutului adipos, variind de la un diametru de 24 - 27 şi o lungime de 4 - 6 mm pentru sugari, la un diametru de 23 - 25 şi o lungime de 9 - 15 mm în cazul adulţilor.*

*b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)*

*Iniţial se injectează hialuronidaza direct prin împingere cu ajutorul unei seringi sau cu pompa de perfuzie, pe acelaşi cateter pe care se va administra şi imunoglobulina, la nivelul fiecărui site.*

*Apoi la un interval de 10 minute de la injectarea hialuronidazei se administrează imunoglobulina prin perfuzie subcutanată cu ajutorul pompei de perfuzare.*

*Viteza de administrare depinde de volumul de imunoglobulină care trebuie administrată, de numărul de locuri (site-uri) de administrare şi de greutatea pacientului (Tabelele 4, 5, 6 şi 7).*

*Volumul maxim final care se poate administra într-un singur loc (site) este de 300 ml.*

***Tabelul 4. Un singur loc (site) de administrare şi greutate sub 40 kg***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| | Primele 2 infuzii | Următoarele infuzii |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Interval în minute | Viteza în ml/oră/site | Viteza în ml/oră/site |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 5 | 10 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 10 | 20 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 20 | 40 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 40 | 80 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Restul infuziei | 80 | 160 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***Tabelul 5. Un singur loc (site) de administrare şi greutate peste 40 kg***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| | Primele 2 infuzii | Următoarele infuzii |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Interval în minute | Viteza în ml/oră/site | Viteza în ml/oră/site |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 10 | 10 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 30 | 30 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 60 | 120 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 120 | 240 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Restul infuziei | 240 | 300 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***Tabelul 6. Două locuri (site-uri) de administrare şi greutate sub 40 kg***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| | Primele 2 infuzii | Următoarele infuzii |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Interval în minute | Viteza în ml/oră/site | Viteza în ml/oră/site |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 10 | 20 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 20 | 40 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 40 | 80 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 80 | 160 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Restul infuziei | 160 | 320 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***Tabelul 7. Două locuri (site-uri) de administrare şi greutate peste 40 kg***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| | Primele 2 infuzii | Următoarele infuzii |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Interval în minute | Viteza în ml/oră/site | Viteza în ml/oră/site |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 20 | 20 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 60 | 60 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 120 | 240 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| 10 | 240 | 480 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Restul infuziei | 300 | 600 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*•* ***Calea intramusculară***

*- Se utilizează în cazuri excepţionale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată şi numai pentru imunoglobulinele care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, CutaQuig);*

*- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatice dorite de Ig*

*- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat.*

***Monitorizarea în cursul administrării*** *(IgSC şi FSCIg)*

*Se vor măsura şi nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvenţa respiratorie şi tensiunea arterială cel puţin:*

*- înainte de administrare*

*- la încheierea administrării*

*- se va observa pacientul cel puţin pentru 20 de minute după terminare.*

*Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacţie adversă, monitorizarea parametrilor menţionaţi se va face mai frecvent.*

***Locul de administrare***

***Pentru IgSC de administrare subcutanată simplă*** *(Gammanorm, CutaQuig), cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este regiunea periombilicală, la distanţă de cel puţin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau braţelor. (Figura 1)*

*Nu se recomandă rotarea locului de injectare - utilizarea aceluiaşi loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacţie şi de roşeaţă care pot să apară după administrarea de IgSC.*

*În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.*

*Figura 2Lex: Figura 1*

***Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată simplă*** *(Gammanorm, CutaQuig)*

***Pentru IgSC de administrare subcutanată facilitată*** *(HyQvia), locurile de infuzie sunt reprezentate de părţile laterale superioare şi mediane ale abdomenului şi zona mijlocie anterioară a coapselor (Figura 2)*

*Figura 3Lex: Figura 2*

***Figura 2. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată*** *(HyQvia)*

***Tabelul 8. Atenţionări speciale***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Produs | Conţinutul în sodiu |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| Gammanorm | 60 mg/24 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CutaQuig | 33 mg/48 ml sau 13,8 mg/20 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| HyQvia | Hialuronidaza | 4,03 mg/ml |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Imunoglobulina | 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tabelul 9. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Reacţie la locul de*** *| - Evaluaţi alergia la leucoplast - utilizaţi |*

*|* ***injectare*** *(paloare, | leucoplast hipoalergenic |*

*| roşeaţă, prurit, | - Evaluaţi diametrul acului - alegeţi un ac |*

*| disconfort, | corespunzător volumului de infuzat |*

*| tumefacţie) | - Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea |*

*| | scurt infuzia se realizează intradermic |*

*| | - Evaluaţi locul de infuzie - poate fi prea |*

*| | apropiat de stratul muscular |*

*| | - Reduceţi viteza de infuzie sau volumul per |*

*| | site |*

*| | - Evitaţi injectarea Ig în stratul intradermic|*

*| | - verificaţi dacă vârful acului este uscat |*

*| | înainte de introducere |*

*| | - Schimbaţi locul de infuzie |*

*| | - Luaţi în considerare aplicarea locală a unei|*

*| | creme anestezice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scurgere la locul de****| - Evaluaţi acul - asiguraţi-vă că este inserat|*

*|* ***injectare*** *| corect şi bine fixat |*

*| | - Evaluaţi locul de inserţie - dacă este |*

*| | într-o arie supusă mişcărilor, schimbaţi locul|*

*| | - Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea |*

*| | scurt, schimbaţi lungimea acului |*

*| | - Evaluaţi volumul de infuzie - reduceţi |*

*| | volumul per site |*

*| | - Evaluaţi viteza de infuzie - reducerea |*

*| | acesteia poate fi utilă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Disconfort extrem*** *| - Evaluaţi lungimea acului - asiguraţi-vă că |*

*|* ***datorat acului*** *| nu este prea lung şi iritant al peretelui |*

*| | abdominal |*

*| | - Asiguraţi-vă că acul a fost inserat "uscat",|*

*| | astfel încât să nu ajungă Ig în stratul |*

*| | intradermic |*

*| | - Consideraţi aplicarea locală a gheţii sau a |*

*| | unei creme anestezice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Timp de infuzie prea****| - Asiguraţi-vă că IgSC este adusă la |*

*|* ***lung*** *| temperatura camerei |*

*| | - Stabiliţi volumul/site, viteza de infuzie, |*

*| | numărul de site-uri |*

*| | - Verificaţi echipamentul pentru infuzare, ca |*

*| | pompa să fie funcţională, bateria acestea să |*

*| | nu fie descărcată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Refluarea sângelui*** *| - Scoateţi acul şi inseraţi un ac nou într-un |*

*| | alt loc |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***CONTRAINDICAŢII:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Nu se administrează intravenos.*

*- Nu se administrează intramuscular (pentru imunoglobulinele de administrare subcutanată simplă) în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.*

***ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:***

*- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariţia şocului.*

*- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecţie împotriva hepatitei A.*

*- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.*

*• Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice şi varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni şi 3 luni.*

*• După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.*

*• În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacităţii vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienţii cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.*

*- Interferenţa cu testele serologice.*

*• După administrarea de imunoglobulină umană normală, creşterea tranzitorie în sângele pacienţilor a diverşilor anticorpi transferaţi pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentraţiei de haptoglobină şi testului Coombs).*

***Copii şi adolescenţi***

*Nu există atenţionări sau precauţii specifice sau suplimentare pentru copii şi adolescenţi.*

***Fertilitatea, sarcina şi alăptarea***

*Sarcina*

*Siguranţa utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experienţa clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de aşteptat efecte nocive asupra evoluţiei sarcinii, fătului sau nou-născutului.*

*Alăptarea*

*Imunoglobulinele sunt secretate în lapte şi pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.*

*Fertilitatea*

*Experienţa clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilităţii.*

***REACŢII ADVERSE:***

*Reacţiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.*

*Anumite reacţii adverse pot apărea mai frecvent:*

*- în cazul pacienţilor cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,*

*- când medicamentul conţinând imunoglobulina umană normală este schimbat sau*

*- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.*

*În cazul apariţiei de reacţii adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.*

*Prevenirea potenţialelor complicaţii:*

*- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienţii nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală*

*- monitorizarea cu atenţie a pacienţilor pentru orice simptom care apare în timpul administrării:*

*• pacienţii care nu au mai fost trataţi cu imunoglobulina umană normală, pacienţii cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizaţi în timpul primei administrări şi în prima oră după prima administrare*

*• toţi ceilalţi pacienţi trebuie monitorizaţi timp de cel puţin 20 minute după administrare.*

***Reacţiile de hipersensibilitate:***

*- Reacţiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca aceşti pacienţi să fie trataţi cu precauţie.*

*- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacţie anafilactică, chiar şi la pacienţi care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspicionarea unor reacţii de tip alergic sau anafilactic (erupţii, prurit, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing şi hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de şoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.*

*- În funcţie de severitatea reacţiilor asociate şi practica medicală, administrarea unei premedicaţii poate preveni apariţia acestui tip de reacţii.*

*Orice suspiciune de reacţii alergice sau anafilactoide induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei şi, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.*

***Tromboembolism.***

*- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale şi venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde şi embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.*

*- La pacienţii cu factori cunoscuţi de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat şi antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauţie.*

*- Pacienţii trebuie informaţi cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică şi dureri toracice şi trebuie sfătuiţi să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariţiei acestor simptome,*

*- Pacienţii trebuie hidrataţi suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.*

*În cazul apariţiei efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 10.*

***Tabelul 10. Managementul efectelor adverse la domiciliu***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Reacţie | Acţiune 1 | Acţiune 2 |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***Uşoară*** *(frecvent | Aplică gheaţă la | Ia Paracetamol sau un |*

*| cutanată) | locul afectat | antialergic dacă aşa |*

*| Tumefacţie largă şi | | ai fost instruit |*

*| roşeaţă la locul de | | Tumefacţia trebuie să |*

*| inserţie | | se rezolve în 24 - 48 |*

*| | | h |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Moderată*** *|* ***Opreşte infuzia*** *| Ia Paracetamol sau un |*

*| Cefalee, căldură, | pentru 30 de minute | antialergic dacă aşa |*

*| greaţă, frison, | | ai fost instruit. |*

*| prurit, durere | | Reîncepe administrarea|*

*| musculară, anxietate, | | după dispariţia |*

*| ameţeli, iritabilitate| | efectelor adverse. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Severă*** *|* ***Opreşte infuzia*** *| Sună medicul tău sau |*

*| Durere toracică, | Sună la 112 pentru a| asistenta ta cât mai |*

*| dificultate în | primi ajutor urgent | repede |*

*| respiraţie, wheezing, | Întinde-te sau | |*

*| prurit sever sau dacă | aşează-te | |*

*| oricare dintre | confortabil | |*

*| simptomele uşoare sau | | |*

*| moderate menţionate | | |*

*| anterior se agravează | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***PRESCRIPTORI:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din unităţile sanitare care derulează PROGRAMUL NAŢIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE, pentru sindroamele de imunodeficienţă primară.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 117, cod (L001C): DCI ACIDUM CLODRONICUM**

**I. INDICAŢII TERAPEUTICE:**

**Administrare orală:**

• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

• Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne

**Administrare în perfuzie i.v.:**

• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

**II. DOZE şi MOD DE ADMINISTRARE:**

**Pentru administrare orală:**

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/zi în priză unică.

Dacă este necesar doza se poate creşte, ceea ce depăşeşte 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Gradul de | Clearance-ul | Doze |

| insuficienţă | creatininei | |

| renală | ml/min | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Uşoară | 50 - 80 ml/min | 1600 mg pe zi |

| | | (nu este recomandată |

| | | reducerea dozelor) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Moderată | 30 - 50 ml/min | 1200 mg/zi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Severă | < 30 ml/min | 800 mg/zi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Pentru administrare în perfuzie i.v.:**

• 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluţie perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puţin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).

• la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Gradul | Clearance-ul | Micşorarea |

| insuficienţei| creatininei | dozei, cu (%)|

| renale | (ml/min) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Uşoară | 50 - 80 | 25 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Moderată | 12 - 50 | 25 - 50 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Severă | < 12 | 50 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**III. CONTRAINDICAŢII:**

• Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonaţi

• Hipocalcemia

• Pacienţi trataţi cu bifosfonaţi la care s-a raportat osteonecroza

**IV. PRESCRIPTORI:** iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 118, cod (L001G): DCI MITOXANTRONUM**

Indicaţiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

• forma secundar progresivă a SM

• în cazul eşecului tratamentului imunomodulator

**MITOXANTRONUM (NOVANTRONE)** este în prezent singurul imunosupresor demonstrat şi înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (şi de către alte autorităţi naţionale, inclusiv de către ANM din România) ca modificator al evoluţiei SM

**Efectele dovedite ale produsului:**

• scade frecvenţa puseelor şi/sau invaliditatea clinică

• ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă şi SM progresiv-recurentă, dar cu riscul reacţiilor adverse importante

- hematologice

- cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicaţia terapeutică şi evaluarea clinică şi biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

**Doza:**

• 12 mg/m2 suprafaţă corporală i.v. o dată la 3 luni

• o doză maximă cumulativă de 140 mg/m2 suprafaţă corporală

• în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

**(sub monitorizarea atentă a funcţiei cardiace, HLG şi funcţiei hepatice)**

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluţiei SM. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant îşi asumă responsabilitatea indicaţiei şi a supravegherii siguranţei şi eficacităţii tratamentului.

**#M12**

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 119 cod (L002C)****] \*\*\* Abrogat*

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 120 cod (L003C)****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM**

**A. Cancer colorectal**

**I. Indicaţii**

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)

**II. Criterii de includere**

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)

- vârsta > 18 ani

- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

**III. Criterii de excludere**

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

**IV. Posologie**

a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia;

b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia.

**V. Monitorizare**

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**a) definitivă**

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia a doua

- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia întâi

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa

- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

**b) temporară**

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**B. Cancer mamar**

**I. Indicaţii:**

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)

- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

**II. Criterii de includere:**

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)

- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)

- vârsta > 18 ani

- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

**III. Criterii de excludere:**

- scheme terapeutice conţinând taxani şi/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

**IV. Posologie:**

- 10 mg/kg, la 2 săptămâni

- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

**V. Monitorizare:**

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**a) definitivă**

- progresia bolii

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

**b) temporară**

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

**C. Cancer bronho-pulmonar**

**I. Indicaţii**

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

**II. Criterii de includere:**

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent

- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent

- vârsta > 18 ani

- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

**III. Criterii de excludere:**

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

**IV. Posologie**

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

**V. Monitorizare:**

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**a) definitivă**

- progresia bolii

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

**b) temporară**

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

**D. Cancer renal**

**I. Indicaţii**

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

**II. Criterii de includere**

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

- vârsta > 18 ani

- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

**III. Criterii de excludere:**

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

**IV. Posologie**

- 10 mg/kg, o dată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

**V. Monitorizare:**

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**a) definitivă**

- progresia bolii

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

**b) temporară**

- intervenţie chirurgicală majoră

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

**E. Neoplasm ovarian epitelial**

**I. Indicaţii**

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

**II. Criterii de includere**

a. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi paclitaxel ca tratament de **primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi gemcitabină sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, la **prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial**, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai factorului de creştere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

c. **Bevacizumab**, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în **neoplasmul ovarian epitelial**, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice şi care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alţi inhibitori ai FCEV sau cu terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

**Aceste indicaţii se codifică la prescriere, indiferent de indicaţie, prin codul 130 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)**

a. Pacienţi cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

b. Status de performanţă ECOG 0-2

c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definiţiilor expuse mai sus

d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

**III. Criterii de excludere:**

a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline

b. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab

d. Sarcină/alăptare

e. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

j. Alte afecţiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

**IV. Posologie**

a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.

b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.

c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1 - 5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

**V. Monitorizare:**

a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creşterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei

c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**a) definitivă**

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicaţia de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

**b) temporară**

- intervenţie chirurgicală majoră

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

**F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat**

**I. Indicaţii**

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

**II. Criterii de includere**

a. **Bevacizumab** administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu **carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat**.

b. Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

c. Status de performanţă ECOG 0 - 2

d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat

e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

**III. Criterii de excludere:**

a. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab

c. Sarcină/alăptare

d. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Proteinurie > 1 + (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Alte afecţiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

**IV. Posologie**

a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină:

b. Doza recomandată de bevacizumab este de **15 mg/kgc**, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

c. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

**V. Monitorizare**

a. monitorizarea clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei

c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**a) definitivă**

- perforaţie gastro-intestinală

- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

**b) temporară**

- intervenţie chirurgicală majoră

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**#M12**

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 122 cod (L005C)****] \*\*\* Abrogat*

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 123 cod (L006C)****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM**

**A. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE**

**I. Indicaţii**

• Tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.

• Tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu risc mare de recidivă în urma rezecţiei GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.

• Tratamentul pacienţilor adulţi cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice

• Tratament de rechallenge la pacienţii cu GIST-uri maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretrataţi cu imatinib şi sunitinib

**II. Criterii de includere**

• Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive

- Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)

- Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică) pretratată cu imatinib şi sunitinib

- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:

• dimensiune peste 2 cm şi index mitotic crescut > 5/50 HPF

• dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic

• localizare extra-gastrică, cu excepţia tumorilor < 2 cm şi cu index mitotic < 5/50 HPF

• marginile chirurgicale microscopic pozitive

• ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenţiei

• Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice

• Vârsta > 18 ani

• Indice de performanţă ECOG 0-2

• Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

**III. Criterii de excludere:**

• sarcină/alăptare

• hipersensibilitate cunoscută la medicament

• GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

**IV. Posologie:**

• **GIST:** 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.

• **DFSP:** 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

**V. Criterii de întrerupere**

• Reacţii adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia

• Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi

• Necomplianţa pacientului

• Decizia pacientului

• Decizia medicului prescriptor

• Deces

**VI. Monitorizarea răspunsului**

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3 - 6 luni

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**B. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE**

**Indicaţii:**

1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+

2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+

3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)

4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

**Criterii de includere:**

**A. La pacienţii adulţi:**

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon

2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon

3. LMC Ph1+ - faza blastică

4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)

6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)

7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

**B. La pacienţii copii şi adolescenţi:**

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon

2. LMC Ph1+ - faza accelerată

3. LMC Ph1+ - faza blastică

4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

**Modalităţi de prescriere:**

- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie**, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;

- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi se recomandă continuarea terapiei cu acelaşi tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;

**Tratament:**

**A. Doze:**

**1. Pacienţi adulţi:**

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi

- LMC faza accelerată şi criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 800 mg/zi

- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi

- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi

- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

\* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

**2. copii şi adolescenţi:**

- LMC faza cronică şi faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp şi poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 800 mg);

- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 600 mg);

**B. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

**C. Ajustări sau modificări ale dozei:**

• **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):

- în cazul apariţiei neutropeniei şi trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.

• **Toxicitate nehematologică:**

- reacţie adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.

- Toxicitate hepatică:

• când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN şi concentraţiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN.

• tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

**Monitorizarea tratamentului:**

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

- în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică (uşoară, moderată sau severă) sau cu insuficienţă renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcţie de toleranţă; monitorizare hepatică şi renală

- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecţia cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB

- monitorizarea atentă a pacienţilor cu afecţiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R) şi al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

**Întreruperea tratamentului:**

- reacţii adverse inacceptabile

- intoleranţa la tratament

- eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**Prescriptori:** iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

- Mielomul Multiplu (MM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca monoterapie sau în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN, la pacienţii adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.

- indicat în combinaţie cu melfalan şi prednison sau în alte combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN la pacienţii adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

- indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

**III. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Tratamentul trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic calificat şi cu experienţă în utilizarea agenţilor chimioterapeutici

**MIELOM MULTIPLU PROGRESIV** (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.

- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

- Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

**MIELOM MULTIPLU** (pacienţi netrataţi anterior)

- pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice:

• Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.

• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

• Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

- pacienţi eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducţie)

• Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament,

• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

• Pot fi administrate până la 4 - 6 cicluri din acest tratament asociat.

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internaţional Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriţi sunt (adaptat fiecărei situaţii în parte):

- nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),

- serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,

- leziunile osoase prin imagistică,

- determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),

- plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară

- cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare şi/sau imunohistochimie.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Subcategorie** | **Criterii de răspuns** |

| **de răspuns** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate |

| | 10-5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| CR | CR strict plus |

| imunofenotipic| Absenţa PC cu aberaţii fenotipice |

| | (clonale) la nivelul MO, după analiza |

| | unui număr total minim de 1 milion de |

| | celule medulare prin citometrie de flux |

| | multiparametric (cu > 4 culori) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| CR strict | CR conform definiţiei de mai jos plus |

| (sCR) | Raport normal al FLC şi |

| | Absenţa PC clonale, evaluate prin |

| | imunohistochimie sau citometrie de flux |

| | cu 2 - 4 culori |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| CR | Rezultate negative la testul de |

| | imunofixare în ser şi urină şi |

| | Dispariţia oricăror plasmocitoame de la |

| | nivelul ţesuturilor moi şi </= 5% PC în |

| | MO |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| VGPR | Proteina M decelabilă prin imunofixare în|

| | ser şi urină, dar nu prin electroforeză |

| | sau |

| | Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor |

| | serice de proteina M plus |

| | Proteina M urinară < 100 mg/24 ore |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| PR | Reducere >/= a proteinei M serice şi |

| | reducerea proteinei M urinare din 24 ore |

| | cu >/= 90% sau până la < 200 mg în |

| | 24 ore. |

| | Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt|

| | decelabile este necesară o reducere |

| | >/= 50% a diferenţei dintre nivelurile |

| | FLC implicate şi cele neimplicate, în |

| | locul criteriilor care reflectă statusul |

| | proteinei M. |

| | Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt|

| | decelabile, iar testul lanţurilor uşoare |

| | libere este nedecelabil, o reducere |

| | >/= 50% a PC este necesară în locul |

| | proteinei M, dacă procentul iniţial al PC|

| | din MO a fost >/= 30%. |

| | Pe lângă criteriile enumerate mai sus, |

| | este necesară o reducere >/= 50% a |

| | dimensiunilor plasmocitoamelor de la |

| | nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au |

| | fost iniţial prezente. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilităţii la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi

- în cazul insuficienţei hepatice severe.

**VI. REACŢII ADVERSE**

- Infecţii şi infestări:

• foarte frecvente: herpes zoster,

• frecvente: pneumonie, bronşită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.

- Tulburări hematologice şi limfatice:

• foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,

• frecvente: leucopenie, limfopenie.

- Tulburări ale sistemului nervos:

• foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,

• frecvente: ameţeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.

- Tulburări qastro-intestinale:

• foarte frecvente: vărsături, diaree, greaţă, constipaţie,

• frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulenţă, distensie abdominală, sughiţ, ulceraţii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.

- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:

• foarte frecvente: erupţii cutanate,

• frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupţii cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudoraţie, piele uscată, eczemă.

**VII. CO-MORBIDITĂŢI**

- Pacienţii cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbidităţile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală

- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic nonhematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reiniţiat.

**VIII. PRESCRIPTORI:**

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original şi biosimilar)**

**I. Indicaţii:**

1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+

2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV

3. Leucemia limfatică cronică CD20+

4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

**II. Criterii de includere:**

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+

a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like.**

b. tratament de linia a 2-a şi linii subsecvente, în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN

2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV:

a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie

b. chimiorezistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie

c. care a recidivat >/= 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie

3. Leucemia limfatică cronică CD20+

a. netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie

b. pacienţi adulţi care au primit anterior cel puţin un tratament - în asociere cu venetoclax

4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc.)

a. tratament de linia 1, a 2-a şi linii subsecvente, în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN

5. Terapie de menţinere (administrat la 2 - 3 luni, timp de 2 ani):

a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducţie

b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducţie

**Criterii de excludere:**

1. Infecţii severe, active

2. Hepatita cronică VHB+ active

3. Hipersensibilitate la substanţa activă, la proteinele de şoarece sau la excipienţii din compoziţia produsului.

4. Pacienţi sever imunocompromişi.

**Metode de diagnostic:**

- hemoleucograma + formula leucocitară

- examen medular

- imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduvă prin **citometrie în flux**

- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionară - urmată de **examenul histopatologic şi imunohistochimic** permite încadrarea limfoproliferării în categoria malignitaţilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) şi forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel şi diagnosticul diferenţial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum şi alte cauze de adenopatii.

\* De reţinut, diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie în flux sunt obligatorii.

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcţia renală, funcţia hepatică

- **examenele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).

- testele citogenetice şi de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.

- testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului cu rituximab (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatită activă trebuiesc excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluate şi să primească acordul specialistului hepatolog.

**III. Tratament:**

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

a. 375 mg/m2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau

b. 375 mg/m2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a primului ciclu, urmată în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată în doză fixă de 1400 mg în ziua 1 a fiecărui ciclu - total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie - 375 mg/m2/săptămână - administrare intravenoasă X 4 săptămâni

C. LLC:

a. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de

- 500 mg/m2 administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

sau

b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab formă subcutanată în doză fixă 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

c. în asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) şi a primit doza zilnică recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m2 administrare intravenoasă în ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmată în ziua 1 a ciclurilor 2 - 6 de o doză de 500 mg/m2 administrare intravenoasă rituximabul se opreşte după ciclul 6.

Venetoclax trebuie administrat în doză de 400 mg o dată/zi timp de maxim 24 luni începând din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

D. Tratament de menţinere:

a. 375 mg/ms administrare intravenoasă la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicaţii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicaţii)

b. 1400 mg (doză fixă) administrare subcutanată, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicaţii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicaţii)

**Monitorizarea tratamentului:**

- Monitorizare hematologică

- Pacienţii trebuiesc monitorizaţi la intervale regulate din punct de vedere neurologic (apariţia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalării leucoencefalopatiei multifocale progresive; dacă se depistează astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afecţiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.

- Monitorizare atentă cardiologică la pacienţii cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică

- Monitorizare hepatică - risc de reactivare a hepatitei VHB+

**IV. Întreruperea tratamentului:**

a. progresia bolii sub tratament şi pierderea beneficiului clinic

b. toxicitate inacceptabilă

c. reactivare hepatita B

d. apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresive

e. infecţii severe, active.

**V. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 127, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM**

**I. Indicaţia terapeutică:** Trombocitemia esenţială

**II. Criterii de includere în tratament**

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esenţială.

Decizie individualizată în funcţie de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică şi anamneză, viteză de creştere a numărului de trombocite după diagnostic, afecţiuni concomitente şi factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboză şi embolism:

a. Vârsta peste 60 de ani

b. Antecedente trombohemoragice

c. Numărul plachetelor (peste 1000 X 109/L)

d. Factorii adiţionali de risc: trombofilia moştenită (deficienţe de proteine C şi S, mutaţia Leiden a FV, deficienţă antitrombină, etc.). Nivelurile foarte crescute ale FII şi FVIII, ca şi nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alţi factori de risc recunoscuţi includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecţii sistemice, afecţiuni maligne adiţionale, intervenţii chirurgicale majore.

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienţii medicamentului

- insuficienţă hepatică moderată sau severă

- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

- afecţiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistenţă terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

**IV. Tratament** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână şi doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5 mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărţită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub 400 x 109/L) la pacienţii cu risc crescut cu indicaţie pentru agenţi tromboreductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adiţional. La pacienţii cu risc scăzut fără factori adiţionali trombofilici (indicaţia pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub 600 x 10/L pare satisfăcător.

Tratamentul de menţinere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menţine toată viaţa.

**V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.

- Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mmc sau scădere de 50%).

- După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.

- Precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QT.

- Monitorizare hepato-renală.

- Se recomandă precauţie în utilizarea la copii şi adolescenţi.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului** cu Anagrelide

- Intoleranţa/hipersensibilitate la administrarea ANG

- Reacţii adverse

- Eşec terapeutic

**VIII. Prescriptori:** medici hematologi şi oncologi, după caz

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 128, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B**

**A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie cu celule păroase**

**I. CRITERII DE INCLUDERE:**

- Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane UI/mp, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienţii care au fost, cât şi pentru cei care nu au fost supuşi splenectomiei.

- La majoritatea pacienţilor cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu Interferon alfa 2b.

- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină) poate necesita şase luni sau mai mult.

- Dacă boala nu prezintă o evoluţie rapidă sau dacă nu se manifestă o intolerantă severă, trebuie menţinută această schemă de tratament.

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

• Reacţii adverse:

• întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• **Co-morbidităţi:**

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi

**B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie mieloidă cronică**

**I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienţilor adulţi cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de Interferon alfa 2b este de 4 până la 5 milioane UI/mp, administrate zilnic, subcutanat.

- S-a demonstrat că unii pacienţi obţin un beneficiu în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/mp, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).

- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menţine remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b (4 - 5 milioane UI/mp şi zi).

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

• Reacţii adverse:

• Întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi:

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

Non-responder:

• Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puţin o remisie hematologică parţială sau o citoreducţie relevantă din punct de vedere clinic.

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

**C. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Limfom folicular**

**I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducţie, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cei puţin una dintre următoarele caracteristici:

• masă tumorală mare (> 7 cm),

• apariţia unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),

• simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38°C, timp de peste opt zile sau transpiraţii nocturne),

• splenomegalie depăşind zona ombilicului,

• obstrucţie majoră a organelor sau sindrom de compresie,

• afectare orbitală sau epidurală,

• efuziune seroasă sau leucemie.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.

- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

• Reacţii adverse:

• Întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi:

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă Q prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

**D. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Mielom multiplu**

**I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Ca terapie de întreţinere, la pacienţii la care s-a obţinut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei iniţiale de inducţie, reinducţie şi/ sau postautotransplant de celule stem hematopoietice.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: Terapie de întreţinere: La pacienţii care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia iniţială de inducţie, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

• Reacţii adverse:

• întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi:

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI**

- Medicii Hematologi, Oncologi

**E. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esenţială (ET) şi mielofibroza primară (PMF))**

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:**

- Diagnosticul se stabileşte conform criteriilor OMS

- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaţionale

**II. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.):

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 şi linia a 2-a

- Trombocitemia esenţială - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 şi linia a 2-a

- Mielofibroza primară - (IPSS - International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecţionate (în special în stadiul hiperproliferativ).

- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.

- Intoleranţă/rezistenţă la hidroxiuree sau alte droguri

- Pacienţi tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

**III. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2 x/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi

- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2 x/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi

- PMF: 0,5 - 1,5 MU x 3/săptămână cu posibilitatea creşterii la 15 MU x 3/săptămână

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

• Reacţii adverse:

• Întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativa de suicid,

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).

• În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

• Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

• O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

• Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

• Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**VI. PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

**F. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Melanom Malign**

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII**

- Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: MB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

**II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienţii care după intervenţia chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurenţă sistemică, de exemplu pacienţii cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)

- Granulocitele < 500/mmc

- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale

- Antecedente de afecţiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe

- Disfuncţie renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze

- Epilepsie şi/sau funcţie compromisă a sistemului nervos central (SNC)

- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată

- Hepatită cronică la pacienţi care sunt sau au fost trataţi recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.

- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente

- Transplant cu tratament imunosupresor

- Afecţiune tiroidiană preexistentă, cu excepţia cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convenţional

- Existenţa sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideaţie suicidară sau tentativă de suicid

- Alăptarea

**IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)

- Granulocitele < 500/mmc (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mmc (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)

- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)

- Intoleranţa persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b

- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia),

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)

- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienţii cu hepatită cronică

- Afecţiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente

- Depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid

- Alăptarea

**V. TRATAMENT**

- Terapie de inducţie: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;

- Tratament de întreţinere, 10 milioane UI/mp subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

- Alternativa de tratament - regimul cu doze medii/mici (pentru pacienţii cu toleranţă dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/mp, 3 zile pe săptămână.

**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Testele hematologice standard şi analizele de biochimie a sângelui (numărul total şi diferenţiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliţi, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică şi creatinină serică) trebuie efectuate la toţi pacienţii înainte şi apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducţie a terapiei şi lunar în timpul fazei de întreţinere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte şi în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienţii cu tulburări cardiace preexistente şi/sau care sunt în stadii avansate de cancer

Înainte de iniţierea tratamentului, la toţi pacienţii trebuie efectuat un examen oftalmologie

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**VII. RELUAREA TRATAMENT**

- După remiterea reacţiei adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

**IX. PRESCRIPTORI**

- Medici specialişti oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

**G. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Tumoră carcinoidă**

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII**

Tumoră carcinoidă

**II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice şi cu sindrom carcinoid

**III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

- Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienţii cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

• Reacţii adverse

- Întrerupere tratament în caz de afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare

• Non-responder NA

• Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NA

**VI. PRESCRIPTORI**

- Medici specialişti oncologie medicală

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- Tratamentul de primă linie la pacienţii cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conţine fludarabină.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Alăptarea

- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)

- Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl)

- Intervenţii chirurgicale majore cu mai puţin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului

- Infecţii, în special cele care implică leucopenie

- Vaccinare împotriva febrei galbene

**IV. TRATAMENT**

Tratamentul cu bendamustin trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

**Doze**

Administrare în monoterapie - 100 mg/m2 suprafaţă corporală în zilele 1 şi 2, la intervale de 4 săptămâni

**Mod de administrare**

- perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 minute

- reconstituirea şi diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

**Ajustarea dozelor**

• **Toxicitate hematologică**

- Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor şi/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl; tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la > 4000/µl, iar numărul de trombocite a ajuns la valori > 100000/µl.

- Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite şi trombocite este atinsă după 14 - 20 zile, cu regenerare după 3 - 5 săptămâni.

- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.

• **Toxicitate non-hematologică**

- Reducerea dozei trebuie făcută în funcţie de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) din ciclul precedent.

- În caz de toxicitate gradul 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%.

- În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului.

- **insuficienţa hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.

- **insuficienţa renală:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut

- Pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

- În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 şi 2 a ciclului respectiv de tratament.

**V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:**

• **Mielosupresie.**

- În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei şi neutrofilelor, cel puţin săptămânal.

- Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/µl şi/sau trombocite > 100000/µl.

• **Infecţii.**

- Pacienţii cu neutropenie şi/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuşi la infecţii, unele grave şi chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelozosterian (VVZ) şi citomegalovirusul (CMV)]

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a tratamentului pentru semne şi simptome respiratorii şi sfătuiţi să raporteze cu promptitudine apariţia semnelor de infecţie (febră sau simptome respiratorii, etc.).

• **Reactivarea hepatitei B.**

- Reactivarea hepatitei B la pacienţii purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficienţă hepatică acută sau au avut un efect letal.

- Pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia cu VHB înainte de iniţierea tratamentului;

- Pacienţii cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) şi pacienţii care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecţiei cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultaţi de specialişti în boli hepatice şi în tratamentul hepatitei B.

- Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB, pe toată durata tratamentului şi timp de mai multe luni după terminarea acestuia.

• **Reacţii cutanate.**

- Pot apărea erupţii cutanate tranzitorii, reacţii toxice cutanate şi exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.

- Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.

- Reacţiile cutanate pot fi progresive şi pot creşte ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.

- Dacă reacţiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.

- În cazul reacţiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

• **Pacienţi cu tulburări cardiace.**

- În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentraţia potasiului seric; când valoarea K+ < 3,5 mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu şi trebuie efectuată ECG.

• **Sindromul de liză tumorală (SLT).**

- Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină şi, fără intervenţie terapeutică, poate duce la insuficienţă renală acută şi deces.

- Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentraţiilor de potasiu şi acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol şi rasburicaza).

- Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină şi alopurinol.

• **Anafilaxie.**

- În general, simptomele sunt uşoare (febră, frisoane, prurit şi erupţii cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacţii anafilactice şi anafilactoide severe.

- Pacienţii trebuie întrebaţi despre simptome sugestive ale reacţiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.

- La pacienţii care au prezentat anterior reacţii adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacţiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi.

- Pacienţii care au prezentat reacţii de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retrataţi.

• **Contracepţie.**

- Clorhidratul de bendamustină este teratogen şi mutagen.

- Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.

- Pacienţii de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul şi până la 6 luni după tratament.

Aceştia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potenţialului de apariţie a infertilităţii ireversibile.

• **Interacţiuni medicamentoase**

- Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potenţa efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei şi/sau al medicamentelor administrate concomitent.

- Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanţă al pacientului sau care diminuează funcţia medulară.

- Asocierea bendamustinei cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.

- Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, şi creşte riscul de infecţie, care poate duce la deces. Acest risc este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.

- Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) existând un potenţial de interacţiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacină, aciclovir şi cimetidină.

• **Sarcina.**

- Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar; în această situaţie sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut şi trebuie monitorizate cu atenţie.

- Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.

• **Fertilitatea.**

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace atât înainte, cât şi în timpul tratamentului cu bendamustină.

- Bărbaţii care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiţi să nu conceapă un copil în timpul tratamentului şi timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilităţii apariţiei infertilităţii ireversibile, înainte de iniţierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.

• **Alăptarea.**

- Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

**VI. REACŢII ADVERSE**

Cele mai frecvente reacţii adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:

- reacţii adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),

- reacţii de toxicitate dermatologică (reacţii alergice),

- simptome constituţionale (febră),

- simptome gastro-intestinale (greaţă, vărsături).

**VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

**Înaintea începerii tratamentului:**

- examen clinic

- hemoleucograma cu formula leucocitară

- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)

- antigene hepatice

- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)

- potasiu seric

- ex. imagistice

- ECG

**Pe parcursul tratamentului:**

• examen clinic:

• semne şi simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:

- febră

- sindrom hemoragic

- semne şi simptome respiratorii

- erupţii cutanate,

- greţuri, vărsături

- icter, etc.

• hemoleucograma cu formula leucocitară

• probe hepatice (transaminaze, bilirubină)

• antigene hepatice - periodic la indicaţia medicului

• probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)

• potasiu seric

• ex. imagistice - la indicaţia medicului

• ECG - la indicaţia medicului

**VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT**

Eficienţa tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):

- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei - şi

- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

**IX. PRESCRIPTORI**

Tratamentul se iniţiază de către medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală (după caz).

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 130, cod (L01BB06): DCI CLOFARABINUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

- leucemia limfoblastică acută (LLA)

**II. INDICAŢIE**

- Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA)

- la copii şi adolescenţii cu vârste </= 21 ani la momentul diagnosticului iniţial

- care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament,

- după primirea a cel puţin două regimuri anterioare şi

- pentru care nu există o altă opţiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

**III. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Copii şi adolescenţi:

- Doza recomandată este de 52 mg/mp de suprafaţă corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.

- Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, NAN >/= 75 x 109/l) şi revenirea la normal a funcţiei organelor.

- Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienţii care prezintă toxicitate semnificativă

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape la pacienţii care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă şi numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienţii care dezvoltă episoade de citopenie.

- Funcţia renală şi hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ şi după tratament.

• Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creştere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.

- Statusul funcţiei respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor şi greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum şi imediat după încheierea ei.

**CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE:**

- la pacienţii la care nu apare o ameliorare hematologică şi/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile şi riscurile potenţiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienţi

- Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul şi după tratamentul cu clofarabină

- La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viaţa în pericol)

**V. PRESCRIPTORI:** medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 131, cod (L01BB07): DCI NELARABINUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)

- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) şi

- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T),

- care nu au răspuns sau au suferit o recădere

- în urma tratamentului cu cel puţin două linii de chimioterapie.

**III. TRATAMENT** (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament) - Doze

- Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă şi trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.

- Doza recomandată de nelarabină pentru adulţi este de 1500 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 şi 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.

- Doza recomandată de nelarabină pentru copii şi adolescenţi (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.

- Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienţii cu vârsta sub 4 ani.

Mod de administrare:

- Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă şi administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienţii adulţi şi cu durata de o oră la copii şi adolescenţi.

Ajustarea dozelor:

- Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).

- Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicităţi, inclusiv toxicitatea hematologică.

- Numărul de pacienţi cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit faţă de pacienţii mai tineri.

- Nelarabina nu a fost studiată la pacienţi cu insuficienţă renală sau cu insuficienţă hepatică.

Perioada de tratament

- Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)**

- Se recomandă ca pacienţii care primesc tratament cu nelarabină să fie observaţi atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.

- Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.

- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienţii cu insuficienţă renală trebuie atent monitorizaţi pentru apariţia reacţiilor toxice.

- Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienţilor cu risc de sindrom de liză tumorală.

**CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

Eficienţa terapiei se evaluează până la:

- apariţia unui răspuns complet (numărul de blaşti la nivel medular </= 5%, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau

- până la apariţia unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

**CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt:

- la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM***

***A. Forma farmaceutică cu administrare subcutană***

***I. Indicaţie:***

*- leucemie acută mieloidă (LAM)*

*- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)*

*- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare*

***II. Criterii de includere:***

*1. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.*

*2. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaşti medulari conform clasificării OMS.*

*3. Tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaşti medulari, fără boală mieloproliferativă şi neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.*

*4. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare, conform sistemului internaţional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*- sarcină, alăptare,*

*- tumori maligne hepatice,*

*- hipersensibilitate la produs.*

***IV. Tratament:***

***1. Dozare şi mod de administrare:***

*Azacitidina a fost demonstrat că obţine răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeşte timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) şi creşte calitatea vieţii.*

***Doza iniţială*** *recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toţi pacienţii, indiferent de valorile iniţiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de* ***75 mg/m2*** *de suprafaţă corporală, injectată* ***subcutanat, zilnic****, timp de* ***7 zile****, urmată de o perioadă de* ***pauză*** *de* ***21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)****.*

*Pacienţilor trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicaţie împotriva greţurilor şi a vărsăturilor.*

***2. Durata tratamentului:***

*Se recomandă ca pacienţilor să li se administreze cel puţin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eşecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.*

*Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.*

***3. Monitorizarea tratamentului:***

*a. Înaintea iniţierii tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:*

*-* ***hemoleucograma completă*** *trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului şi ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului şi toxicităţii, dar cel puţin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.*

*-* ***evaluarea cardiopulmonară*** *înainte de tratament şi pe durata tratamentului este necesară la pacienţii cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.*

*-* ***funcţia hepatică***

*-* ***funcţia renală***

*-* ***semnele şi simptomele de hemoragie*** *(gastrointestinală şi intracraniană) trebuie monitorizate la pacienţi, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.*

*b. Investigaţii pe parcursul tratamentului*

*-* ***hematologie - sânge periferic***

*- hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicaţie)*

*- tablou sanguin - la sfârşitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicaţie*

*-* ***hematologie - măduvă osoasă***

*- aspirat medular - la sfârşitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaşti) pentru evaluarea răspunsului*

*-* ***biochimie***

*- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie*

*- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie*

*- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative*

*-* ***hemostază*** *- la indicaţie*

*-* ***imagistică*** *- Rx, Eco, CT, RMN - la indicaţie*

*-* ***bacteriologie***

*- hemoculturi - ascensiune febrilă > 37,8°C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3°C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic*

*- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicaţie*

*- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului*

*- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză*

*c. La sfârşitul tratamentului de inducţie*

*-* ***hematologie:*** *hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare*

*-* ***citogenetică*** *- cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice şi medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului*

*-* ***biologie moleculară*** *- în caz că există un marker iniţial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.*

*d. La sfârşitul tratamentului*

*-* ***hematologie:*** *hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă*

*-* ***citogenetică*** *- cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului*

*-* ***biologie moleculară*** *- dacă există un marker iniţial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL), se poate face determinare şi pe parcursul tratamentului (la 3 luni)*

***4. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.*

*În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.*

*Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaşti sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absenţa imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/şi moleculare, unde este cazul).*

***V. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*S-au raportat cazuri de* ***fasciită necrozantă****, inclusiv letale, la pacienţii trataţi cu azacitidină. La pacienţii care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt şi trebuie iniţiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.*

*La pacienţii cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacţii grave de hipersensibilitate. În cazul* ***reacţiilor de tip anafilactic****, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat şi se va iniţia un tratament simptomatic adecvat.*

***VI. Prescriptori***

*Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).*

***B. Forma farmaceutică cu administrare orală***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Indicat ca tratament de întreţinere la pacienţii adulţi cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obţinut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducţie cu sau fără tratament de consolidare, şi care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenţionează să îl efectueze.*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţii adulţi cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obţinut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducţie cu sau fără tratament de consolidare, şi care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenţionează să îl efectueze.*

***III. Criterii de excludere. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*Sarcina*

*Alăptarea*

***IV. Tratament***

*Tratamentul cu Azacitidină trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor chimioterapice.*

***1. Doze***

***Doza recomandată*** *este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o perioadă de 14 zile de tratament urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).*

***Prelungirea schemei de dozare*** *de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile trebuie luată în considerare* ***în cazul recidivei LMA*** *unde procentul de blaşti atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă.*

***Modificarea dozelor*** *se recomandă* ***în caz de reacţii adverse:***

*• Pentru* ***Neutropenie de gradul 4, Neutropenie febrilă de gradul 3, Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie****,*

*- La prima apariţie se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament la aceeaşi doză.*

*- La apariţia în cadrul a 2 cicluri consecutive se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.*

*- Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,*

*- Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei şi a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.*

*• Pentru* ***reacţiile adverse Gradul 3 şi peste cu greaţă, vărsături sau diaree, sau alte evenimente nonhematologice de Gradul 3 sau mai mare:***

*- La prima apariţie se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament la aceeaşi doză.*

*- În cazul reapariţiei toxicităţii se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.*

*- Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,*

*- Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei şi a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.*

***Doze omise sau întârziate***

*Dacă se omite o doză de Azacitidină sau aceasta nu este luată la ora obişnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeaşi zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obişnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeaşi zi.*

*Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeaşi zi.*

*Se revine apoi la ora obişnuită de administrare a dozei în ziua următoare.*

***2. Mod de administrare***

*Azacitidina comprimate se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, înghiţite întregi, aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi.*

*În timpul primelor 2 cicluri de tratament pacienţilor trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greaţa sau vărsăturile.*

*Tratamentul trebuie continuat până când procentul de blaşti atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

***3. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Azacitidina pentru administrare orală* ***nu trebuie utilizată în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă*** *din cauza diferenţelor de expunere, dozare şi a schemei de tratament.*

*Azacitidina poate fi administrată* ***pacienţilor cu insuficienţă renală*** *uşoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei iniţiale.*

*Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienţii cu* ***vârsta peste 65 ani*** *sau la* ***pacienţii cu insuficienţă hepatică*** *uşoară (bilirubină totală (BT) </= limita superioară a valorilor normale (LSVN) şi aspartat aminotransferază (AST) > LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN şi orice valoare a AST). Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (BT > 1,5 până la 3 x LVSN) şi severă (BT > 3 x LSVN) trebuie monitorizaţi mai frecvent pentru observarea reacţiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei.*

*Se recomandă precauţie şi monitorizare în cazul administrării concomitente cu* ***alte medicamente antineoplazice****, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice.*

*Comprimatele conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.*

*Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 6 luni după tratament. Bărbaţii trebuie sfătuiţi să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului şi că trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 3 luni după tratament.*

*În studiile clinice, cele mai frecvente* ***reacţii adverse*** *au fost în ordinea frecvenţei: greaţa, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipaţia, trombocitopenia, durerile abdominale, infecţiile tractului respirator, artralgiea, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităţilor şi pneumoniea.*

*Reacţiile adverse grave cele mai frecvente au fost neutropenia febrilă (6,8%) şi pneumonia (5,1%).*

*Reacţiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului au fost greaţa (2,1%), diareea (1,7%) şi vărsăturile (1,3%).*

*Reacţiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greaţă (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)1, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) şi dureri abdominale (2,1%)4.*

*Reacţiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) şi greaţă (1,7%).*

***4. Monitorizarea tratamentului***

*Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului.*

*Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei şi ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament.*

***V. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*Tratamentul cu Azacitinina forma orală trebuie întrerupt dacă procentul de blaşti depăşeşte 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicităţii hematologice, gastro-intestinale.*

***VI. Prescriptori***

*Tratamentul se iniţiază de către medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medicii din specialitatea hematologie şi oncologie (după caz).*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 133, cod (L01BC08): DCI DECITABINUM**

**I. INDICAŢII:** **leucemie acută mieloidă**

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- Pacienţi adulţi, nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) - care nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienţi.

- insuficienţă cardiacă congestivă severă

- boală cardiacă instabilă clinic

**IV. TRATAMENT -** Doze şi mod de administrare:

- Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

- Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/mp suprafaţă corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).

- Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 20 mg/mp, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depăşească 100 mg/mp.

- În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.

- Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcţie de răspunsul clinic al pacientului şi de toxicitatea observată.

- Se recomandă ca pacienţii să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.

- Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absenţa progresiei evidente.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament

- Mielosupresia şi reacţiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutrope nia şi neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum şi reluarea acestuia după stabilizarea reacţiilor adverse

- Monitorizarea funcţiei hepatice şi renale

**CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

- Răspunsul la terapia de inducţie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.

- În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.

- Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaşti < 5%, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

**CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

- În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creştere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament şi trebuie avute în vedere opţiuni terapeutice alternative la decitabina

**V. PRESCRIPTORI:** medici din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)***

***I. INDICAŢIE:***

***A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior***

*DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt consideraţi candidaţi pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină şi irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) şi anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).*

***B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică tratate anterior***

*DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puţin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/ metastatică*

*Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cât şi tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2*

***II. CRITERII DE INCLUDERE:***

***1. Pentru indicaţia prevăzută la pct. A***

*• Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)*

*• Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicaţie pentru unele dintre acestea:*

*- chimioterapice antineoplazice\*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;*

*- terapie ţintită molecular: inhibitori EGFR şi terapie antiangiogenică.*

*• Vârsta > 18 ani*

*• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2*

*------------*

*\*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicaţia de adjuvanţă, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puţin de 12 luni de finalizarea acestuia.*

***2. Pentru indicaţia prevăzută la pct. B***

*• Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)*

*• Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente\*) incluzând chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, săruri de platină, taxani sau irinotecan şi terapia ţintită asupra (HER2) dacă pacientul este HER2 pozitiv şi/sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile şi pacienţii eligibili (dacă nu există contraindicaţii pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).*

*------------*

*\*) Pot fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicaţia de adjuvantă, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puţin de 6 luni de finalizarea acestuia.*

*• Vârsta > 18 ani*

*• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1*

*• Progresie după cel puţin 2 linii de tratament standard anterioare sau pacienţii care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare*

*• Pacienţi care au înregistrat progresie într-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare*

***II. CRITERII DE EXCLUDERE:***

*• Insuficienţa renală severă*

*• Insuficienţa hepatică moderată sau severă*

*• Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.*

***III. TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE***

*Doze*

*Doza recomandată de DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulţi, atât pentru indicaţia prevăzută la pct. A cât şi pentru indicaţia prevăzută la pct. B este de 35 mg/m2/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 şi în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

*Doza se calculează în funcţie de suprafaţa corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depăşească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).*

*Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.*

***Tabelul 1 - Calculul dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Doza de | SC (m2) | Doza în mg | Comprimate pe doză| Doza |*

*| iniţiere | | (administrată| (administrate de | zilnică |*

*| | | de 2 ori pe | 2 ori pe zi) | totală |*

*| | | zi) |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| (mg) |*

*| | | | 15 mg/ | 20 mg/ | |*

*| | | | 6,14 mg | 8,19 mg | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 35 mg/m2| 1,07 - 1,22 | 40 | 0 | 2 | 80 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,23 - 1,37 | 45 | 3 | 0 | 90 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,38 - 1,52 | 50 | 2 | 1 | 100 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,53 - 1,68 | 55 | 1 | 2 | 110 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,69 - 1,83 | 60 | 0 | 3 | 120 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,84 - 1,98 | 65 | 3 | 1 | 130 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,99 - 2,14 | 70 | 2 | 2 | 140 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 2,15 - 2,29 | 75 | 1 | 3 | 150 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | >/= 2,30 | 80 | 0 | 4 | 160 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Mod de administrare*

*DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală.*

*Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineaţă şi de seară.*

*Ajustări ale dozelor recomandate*

*Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranţei şi tolerabilităţii individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m2 de două ori pe zi. După scădere, creşterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariţiei toxicităţii hematologice şi/sau non-hematologice, pacienţii trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare şi scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 şi 4.*

***Tabelul 2: Criterii de întrerupere şi reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Parametru | Criterii de întrerupere | Criterii de reluare\*a) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neutrofile | < 0,5 x 109/l | >/= 1,5 x 109/l |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Trombocite | < 50 x 109/l | >/= 75 x 109/l |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toţi pacienţii, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.*

***Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariţie a reacţiilor adverse hematologice şi non-hematologice***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Reacţie adversă | Recomandări privind ajustarea |*

*| | dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| • Neutropenie febrilă | • Se întrerup dozele până când|*

*| • CTCAE\*) Neutropenie de Gradul 4 | toxicitatea revine la Gradul 1|*

*| (< 0,5 x 109/l) sau trombocitopenie| sau la valoarea de referinţă. |*

*| (< 25 x 109/l), care au ca rezultat| • La reluarea dozelor, se |*

*| mai mult de 1 săptămână întârziere | reduce valoarea dozei cu 5 mg/|*

*| în începerea următorului ciclu de | m2/doză din valoarea dozei |*

*| tratament | anterioare (Tabelul 4). |*

*| • CTCAE\*) Reacţii adverse | • Reducerea dozelor este |*

*| non-hematologice de Gradul 3 sau | permisă până la o doză minimă |*

*| Gradul 4; cu excepţia greţurilor | de 20 mg/m2/doză, |*

*| şi/sau vărsăturilor de Gradul 3 | administrată de două ori pe |*

*| controlate cu tratament antiemetic | zi. |*

*| sau a diareei sensibile la | • Nu creşteţi doza după ce |*

*| tratamentul cu medicamente | aceasta a fost redusă. |*

*| antidiareice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) Criterii utilizate pentru terminologia reacţiilor adverse.*

***Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Doza | SC (m2) | Doza în mg | Comprimate pe doză| Doza |*

*| redusă | | (administrată| (administrate de 2| zilnică |*

*| | | de 2 ori pe | ori pe zi) | totală |*

*| | | zi) |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| (mg) |*

*| | | | 15 mg/ | 20 mg/ | |*

*| | | | 6,14 mg | 8,19 mg | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m2 la 30 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 30 mg/m2| < 1,09 | 30 | 2 | 0 | 60 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,09 - 1,24 | 35 | 1 | 1 | 70 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,25 - 1,39 | 40 | 0 | 2 | 80 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,40 - 1,54 | 45 | 3 | 0 | 90 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,55 - 1,69 | 50 | 2 | 1 | 100 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,70 - 1,94 | 55 | 1 | 2 | 110 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,95 - 2,09 | 60 | 0 | 3 | 120 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 2,10 - 2,28 | 65 | 3 | 1 | 130 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | >/= 2,29 | 70 | 2 | 2 | 140 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m2 la 25 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 25 mg/m2| < 1,10 | 25\*a) | 2\*a) | 1\*a) | 50\*a) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,10 - 1,29 | 30 | 2 | 0 | 60 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,30 - 1,49 | 35 | 1 | 1 | 70 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,50 - 1,69 | 40 | 0 | 2 | 80 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,70 - 1,89 | 45 | 3 | 0 | 90 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,90 - 2,09 | 50 | 2 | 1 | 100 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 2,10 - 2,29 | 55 | 1 | 2 | 110 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | >/= 2,30 | 60 | 0 | 3 | 120 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m2 la 20 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 20 mg/m2| < 1,14 | 20 | 0 | 1 | 40 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,14 - 1,34 | 25\*a) | 2\*a) | 1\*a) | 50\*a) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,35 - 1,59 | 30 | 2 | 0 | 60 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,60 - 1,94 | 35 | 1 | 1 | 70 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 1,95 - 2,09 | 40 | 0 | 2 | 80 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | 2,10 - 2,34 | 45 | 3 | 0 | 90 |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | >/= 2,35 | 50 | 2 | 1 | 100 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienţii trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineaţa şi 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*Insuficienţă renală*

*Insuficienţă renală uşoară (CrCl între 60 şi 89 ml/min) sau insuficienţă renală moderată (CrCl între 30 şi 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.*

***Pacienţii cu insuficienţă renală moderată*** *(CrCl = 30 - 59 ml/min) au avut o incidenţă mai mare (definită ca o diferenţă de cel puţin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave şi a întârzierii administrării şi reducerii dozelor, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală (CrCl >/= 90 ml/min) sau cu insuficienţă renală uşoară (CrCl = 60 - 89 ml/min). În plus, la pacienţii cu insuficienţă renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină şi tipiracil, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală sau cu pacienţii cu insuficienţă renală uşoară. Pacienţii cu insuficienţă renală moderată trebuie monitorizaţi frecvent din punct de vedere al toxicităţii hematologice*

*Insuficienţă renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal*

*Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru aceşti pacienţi.*

*Insuficienţă hepatică*

*Insuficienţă hepatică uşoară*

*Nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.*

*Insuficienţă hepatică moderată sau severă*

*Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată sau severă (Grupele C şi D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidenţă mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.*

***Proteinurie****. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandeletelor reactive, înaintea şi în timpul tratamentului*

*Toxicitate gastro-intestinală*

*DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creştere a incidenţei toxicităţii gastro-intestinale, incluzând greaţă, vărsături şi diaree.*

*Pacienţii care prezintă greaţă, vărsături, diaree şi alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizaţi atent şi, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum şi alte măsuri cum este tratamentul de substituţie hidroelectrolitic.*

*Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea şi/sau reducerea).*

*Vârstnici*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta >/= 65 ani. Datele privind eficacitatea şi siguranţa la pacienţi cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.*

*Femei aflate la vârsta fertilă*

*Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului şi până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timp ce utilizează DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) şi până la 6 luni după tratament. Bărbaţii care au partenere aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 6 luni tratament.*

*Sarcina*

*Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.*

*Alăptarea*

*Nu se cunoaşte dacă DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliţii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.*

*Fertilitatea*

*Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilităţii la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilităţii feminine sau masculine.*

***Intoleranţa la lactoză.*** *DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) conţine lactoză.*

*Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficienţă de Lapp-lactază sau malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.*

***IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI***

*Statusul hematologic complet trebuie obţinut anterior iniţierii terapiei, precum şi un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicităţii.*

***Tratamentul nu trebuie început dacă:***

*- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este < 1.5 x 109/l,*

*- valoarea trombocitelor este < 75 x 109/\*),*

*- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.*

*În urma tratamentului cu DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecţii grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent şi, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice şi G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).*

**#CIN**

***\*)*** *Expresia "75 x 109/" este incompletă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 23 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1070 bis din 4 noiembrie 2022.*

**#M9**

***V. PRESCRIPTORI:*** *medici în specialitatea Oncologie Medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 135, cod (L01CD04): DCI CABAZITAXELUM**

**I. Indicaţie**

CABAZITAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior după o schemă de tratament conţinând docetaxel.

**II. Criterii de includere**

1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic

2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)

3. Rezistenţă la "castrare" sau hormonorezistenţă

4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel

5. ECOG 0-2

6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă - în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală

**III. Criterii de excludere**

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alţi taxani sau la polisorbat 80 sau la oricare dintre excipienţi.

2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm3.

3. Insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).

4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

**IV. Mod administrare**

Utilizarea CABAZITAXELUM trebuie efectuată numai în unităţi specializate în administrarea medicamentelor citotoxice şi numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilităţi şi echipamente pentru tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială şi bronhospasmul.

**Premedicaţie**

Premedicaţia recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puţin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului CABAZITAXELUM, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul şi severitatea reacţiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),

- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) şi

- antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent)

Profilaxia cu antiemetice este recomandată şi se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicaţiile, cum este insuficienţa renală.

**Doze**

Doza **recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m2** administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

**Ajustarea dozelor** - conform informaţiilor din RCP.

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic.

**Riscul de neutropenie:**

Neutropenia este cea mai frecventă reacţie adversă la cabazitaxel. Hemoleucograma trebuie efectuată atât înaintea unui nou ciclu de cabazitaxel, cât şi la 6 - 8 zile după administrarea acestuia.

Pacienţilor trataţi cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociaţiei Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) şi/sau ghidurilor instituţionale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicaţiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienţii cu factori de risc crescut (vârsta > 65 ani, status de performanţă slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutriţional deficitar sau alte comorbidităţi grave) care îi predispun la un risc crescut de complicaţii ale neutropeniei prelungite.

**V. Grupe speciale de pacienţi**

**Pacienţi cu insuficienţă hepatică**

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudenţă şi sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranţei, trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m2.

La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 şi </= 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m2.

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale >/= 3 x LSVN).

**Pacienţi cu insuficienţă renală**

Cabazitaxelul este excretat în proporţie foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, care nu necesită şedinţe de hemodializă. Pacienţii care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ClCR < 15 ml/min şi 1,73 m2) trebuie trataţi cu precauţie şi monitorizaţi cu atenţie pe parcursul tratamentului.

**Vârstnici**

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienţi vârstnici.

**Utilizarea concomitentă a medicamentelor**

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienţii necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25%.

**Copii şi adolescenţi**

Cabazitaxel nu prezintă indicaţie relevantă la copii şi adolescenţi. Siguranţa şi eficacitatea cabazitaxel la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

**VI. Monitorizare**

- Imagistic: va fi evaluat răspunsul la tratament, prin tehnici de diagnostic imagistic de înaltă performanţă (CT, RMN, scintigrafie osoasă sau PET-CT) la intervale regulate, cuprinse între 2 şi 6 luni, în funcţie de decizia medicului curant

- Biologic: valori hematologice şi biochimice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă - în opinia medicului curant. Va fi efectuat un set minim de analize înainte de fiecare administrare a cabazitaxel-ului (hemograma, creatinina, GOT, GPT, glicemie).

- PSA va fi monitorizat periodic, la intervale cuprinse între 1 şi 3 luni, în funcţie de decizia medicului curant

**VII. Prescriptori**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 136, cod (L01CX01): DCI TRABECTEDINUM**

**I. Indicaţii:**

a) Tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcoame de ţesuturi moi în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;

b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilata (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

**II. Criterii de includere:**

a) Liposarcoame şi leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eşecul tratamentului cu antracicline şi ifosfamida SAU carcinom ovarian recidivat, sensibil la platină

b) Vârstă > 18 ani

c) Valori ale constantelor biologice în parametrii corespunzători (în opinia medicului curant)

**III. Criterii de excludere:**

a) Alte tipuri de sarcoame de părţi moi (cu excepţia celor precizate mai sus)

b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antracicline

c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.

d) Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

e) Alăptare

f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

**IV. Posologie**

a) Sarcoame de ţesuturi moi: 1,5 mg/m2 suprafaţă corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni

b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m2 suprafaţă corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m2), la 3 săptămâni.

Doza iniţială DLP se va face cu o viteză care să nu depăşească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

**V. Monitorizare**

- parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze şi CPK pe parcursul tratamentului.

- se va monitoriza imagistic evoluţia bolii (la 3 - 6 luni).

**VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:**

a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile

b) Trombocitopenie sub 25.000/mm3

c) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN

d) Creşterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21

e) Orice reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (greaţă, vărsături, astenie, etc.)

**Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Sarcoame de | Cancer ovarian |

| | ţesuturi moi | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Trabectedin | Trabectedin | DLP |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza iniţială | 1,5 mg/m2 | 1,1 mg/m2 | 30 mg/m2|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Prima reducere | 1,2 mg/m2 | 0,9 mg/m2 | 25 mg/m2|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| A doua reducere | 1 mg/m2 | 0,75 mg/m2 | 20 mg/m2|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Reescaladarea dozei nu este permisă.**

**Atenţionări:**

- Insuficienţa hepatică

- Insuficienţa renală

- Neutropenia şi trombocitopenia

- Greaţă şi vărsături

- Rabdomioliza şi creşterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)

- Rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice

- Reacţii la locul de injectare

- Reacţii alergice

- Disfuncţia cardiacă (monitorizare FEVS)

- Alte reacţii

**Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului:**

1. Progresia bolii

2. Deces

3. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile

4. Decizia medicului.

5. Decizia pacientului.

**VII. Prescriptori:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti de oncologie medicală.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR)***

***I. INTRODUCERE***

***I.1. Definiţie/Nomenclatură***

*Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamaţia necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare şi venule şi asociate cu prezenţa de anticorpi circulanţi anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 - 96% dintre pacienţi.*

*În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entităţi clinico-patologice:*

*- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică a tractului respirator şi inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;*

*- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică şi frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune în absenţa inflamaţiei granulomatoase;*

*- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică şi bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali şi eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;*

*- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).*

*Ţintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) şi mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescenţă indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor şi în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară şi distrucţia peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ţinte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina şi lizozimul.*

*Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene ţintă în vasculite PR3-ANCA pozitive şi vasculite MPO-ANCA pozitive defineşte mai bine grupe omogene de pacienţi decât elementele clinico-patologice prezentate şi lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificaţi.*

*Există frecvenţe diferite a PR3-ANCA şi MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienţii cu GPA au PR3-ANCA şi 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecţiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. propiltiouracil) şi siliciu au fost implicaţi în pozitivitatea ANCA.*

***1.2. Epidemiologie***

*Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate şi mortalitate crescute secundare evoluţiei ciclice cu remisiuni şi recăderi şi reacţiilor adverse secundare medicaţiei utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.*

*În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA şi PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) şi, din acest motiv, deşi preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidenţă anuală pentru GPA, PAM şi GEPA sunt respectiv 2,1 - 14,4, 2,4 - 10,1 şi 0,5 - 3,7/milion, prevalenţa vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 - 184/milion. Ratele de supravieţuire la 5 ani pentru GPA, PAM şi GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 - 91%, 45 - 76% şi 60 - 97%.*

***II. DIAGNOSTIC/EVALUARE***

***II.1. Diagnostic***

*Având în vedere că actualmente nu există criterii de clasificare sau de diagnostic validate pentru vasculitele ANCA pozitive şi că ANCA nu au specificitate de 100% pentru vasculitele ANCA pozitive, diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive rămâne încă o provocare.*

*Diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive se bazează pe identificarea ANCA fie prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA), sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în asociere cu variate simptome/semne clinice şi investigaţii paraclinice inclusiv de tip imagistic evocatoare pentru diagnosticul pozitiv al acestui grup de boli. Biopsia tisulară (renală, pulmonară, cutanată, sinusală etc.) cu identificarea glomerulonefritei pauci-imune sau vasculitei necrotice a vaselor mici sau medii cu sau fără evidenţiere de granuloame peri sau extravasculare reprezintă "standardul de aur" în diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive.*

***II.2. Evaluare***

*- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activităţii bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe şi sisteme afectate şi evaluarea stării de sănătate.*

*- Evaluarea activităţii bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin activă.*

*- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.*

*- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. anexa 3).*

***III. TRATAMENT***

***III.1. Principii terapeutice***

*Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecţia terapiilor fiind făcută în funcţie de forma de boală, terapiile anterioare, complicaţiile induse de boală sau de tratament şi caracteristicile individuale ale pacientului.*

*Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidităţii şi mortalităţii în acest grup de boli, transformându-le din boli potenţial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni şi recăderi sub tratament.*

*Având în vedere prevalenţa crescută a GPA şi a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice şi a posibilităţilor evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.*

*Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:*

*- terapia de inducţie a remisiunii cu durată de 3 - 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiţie rapidă a inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. "Ţinta terapiei de inducţie" la 3 - 6 luni este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în absenţa terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison </= 10 mg/zi).*

*Selecţia terapiei imunosupresoare sau biologice de inducţie a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienţii cu boală ameninţătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situaţia pacienţilor cu manifestări ameninţătoare de viaţă (insuficienţă renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienţii fără boală ameninţătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.*

*- terapia de menţinere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 - 3 ani efectuată cu scopul de a menţine inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, se realizează cu imunosupresoare sau biologice (RTX) selecţionate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducţia remisiunii: astfel, pacienţii la care remisiunea s-a obţinut cu CF şi glucocorticoizi pot fi trecuţi pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX), pacienţii la care remisiunea s-a obţinut cu RTX şi glucocorticoizi pot fi trecuţi pe RTX.*

*"Ţinta terapiei de menţinere a remisiunii" la 2 - 3 ani este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate răspunzătoare de "damage" tisular în absenţa terapiei cu glucocorticoizi şi imunosupresoare sau biologice.*

*- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menţinere a remisiunii şi care se asociază cu creşterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducţie a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.*

*- terapia formelor rezistente la CF: deşi CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienţi nu răspund la CF; se defineşte prin absenţa scăderii BVAS cu 1 punct sau apariţia unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă şi mai sigură în această situaţie.*

***III.2. Locul rituximabului (original şi biosimilar) în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive***

*Rituximab (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafaţa limfocitelor B, inducând depleţia celulelor B implicate în producţia de autoanticorpi cum sunt ANCA.*

*Actualmente, în conformitate cu studiile internaţionale controlate, RTX este indicat atât în terapia de inducţie a remisiunii cât şi în terapia de menţinere a remisiunii la pacienţii cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) şi poliangiita microscopică (PAM) sever active.*

***III.2.1. Criteriile de includere a pacienţilor cu GPA şi PAM în tratamentul cu RTX (original şi biosimilar)***

*Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX (original şi biosimilar) este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:*

*1. vârsta peste 18 ani;*

*2. confirmarea diagnosticului de vasculită ANCA pozitivă:*

*- pozitivitate pentru ANCA prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA) sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului), cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;*

*- combinaţie de simptome/semne şi teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA şi PAM cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;*

*Pentru pacienţii cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. anexa 4).*

*- biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezenţa de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici şi/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentaţie doveditoare) numai în situaţia când este posibilă efectuarea ei;*

*3. confirmarea gradului de activitate al bolii:*

*- forme sever active de GPA şi PAM de tip boală ameninţătoare de organ sau boală ameninţătoare de viaţă (afectare renală severă şi progresivă; afectare pulmonară severă şi progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă şi oculară severă şi progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducţie a remisiunii) cu BVAS >/= 3.*

*- asociate cu una dintre următoarele condiţii:*

*4. contraindicaţii/intoleranţă la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:*

*- hipersensibilizare la CF;*

*- deteriorare severă a funcţiei măduvei osoase în special la pacienţii care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;*

*- cistită şi obstrucţie a tractului urinar;*

*sau*

*5. forme de boală rezistente la CF care nu au atins remisiunea în 3 - 6 luni de tratament cu CF (cu documentaţie doveditoare).*

*sau*

*6. tratamentul ulterior cu CF ar depăşi doza cumulativă maximă (25 g) stabilită de producător.*

*sau*

*7. antecedente de carcinom uro-epitelial*

*sau*

*8. la pacienţi cu potenţial reproductiv, în vederea prezervării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.*

***III.2.2. Screening-ul necesar anterior iniţierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive***

***III.2.2.1. Tuberculoza***

*Înaintea iniţierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienţi indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT >/= 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

***III.2.2.2. Hepatitele virale***

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei biologice la pacienţii cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminase hepatice înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

***III.2.3.1. Schema de administrare a rituximabului (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM sever active:***

*- 375 mg/m2 săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.*

*precedat de*

*- pulsterapie cu metil prednisolon (1000 mg/zi), 1 - 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la 5 mg/zi la 5 luni şi renunţarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "ţintei" terapiei de inducţie a remisiunii.*

*Pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimethoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) 1 tabletă zilnic pentru 5 - 7 zile sau 2 tablete pe zi de trei ori timp de o săptămână.*

***III.2.3.2. Schema de administrare a rituximabului (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii în GPA şi PAM sever active***

*- 2 perfuzii a 500 mg intravenos, separate printr-un interval de 2 săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie de 500 mg intravenos la interval de 24 săptămâni.*

*Administrarea rituximabului (original şi biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obţinerea remisiunii (absenţa semnelor şi simptomelor clinice). În cazul pacienţilor cu risc crescut de recurenţă a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menţinere a remisiunii până la 5 ani.*

*După inducţia remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar), tratamentul de menţinere a remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar) la pacienţii adulţi cu GPA şi PAM nu trebuie iniţiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de rituximab (original şi biosimilar).*

*După inducţia remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menţinere a remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar) la pacienţii adulţi cu GPA şi PAM trebuie iniţiat în interval de 4 săptămâni de la obţinerea remisiunii.*

***III.2.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM active sever***

*• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face astfel:*

*- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)*

*- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)*

*- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)*

*• Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face cu:*

*- examen clinic*

*- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).*

*- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison </= 10 mg/zi) (remisiune incompletă).*

*- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI*

*- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L*

*- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni*

***III.2.4.1. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii în GPA şi PAM active sever***

*• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii a GPA şi PAM se face la 24 săptămâni*

*• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii a GPA şi PAM se face cu:*

*- examen clinic*

*- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).*

*- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison </= 10 mg/zi) (remisiune incompletă).*

*- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI*

*- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L*

*- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni*

***III.2.5. Contraindicaţii şi criterii de excludere a rituximabului (original şi biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive***

*1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.*

*2. pacienţii cu hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.*

*3. pacienţii cu infecţii cronice active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*4. pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).*

*5. pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.*

*6. hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.*

*7. sarcina şi alăptarea.*

*8. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.*

*9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.*

*10. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.*

*11. orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.*

*12. atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).*

*13. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.*

*14. pierderea calităţii de asigurat.*

***IV. Prescriptori***

*Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator, imagistice şi histologice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).*

*Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:*

*- date generale legate de pacient*

*- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)*

*- date legate de vasculită*

*• tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)*

*• tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)*

*- date legate de boală*

*• boală nou diagnosticată*

*• boală cu recădere*

*• boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creşterea creatininei cu > 30%)*

*• boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză*

*- antecedente patologice/comorbidităţi*

*- medicaţie*

*- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv)*

*- evaluarea activităţii bolii conform cu BVAS.*

*- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;*

*- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L*

*- bilanţ biologic*

*- justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;*

*Pentru iniţierea terapiei biologice cu RTX (original şi biosimilar) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original şi biosimilar). Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleaşi criterii de protocol ca şi medicul prescriptor care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu RTX (original şi biosimilar).*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.*

**#M1**

ANEXA 1

*Birmingham Vasculitis Activity Score - versiunea 3 (BVAS3)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 1. manifestări generale | 6. manifestări cardiovasculare |*

*| - mialgia | - absenţa pulsului |*

*| - artralgia/artrita | - boala cardiacă valvulară |*

*| - febră > 38°C | - pericardita |*

*| - scădere ponderală > 2 kg | - durerea cardiacă ischemică |*

*| | - cardiomiopatia |*

*| | - insuficienţa cardiacă |*

*| | congestivă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. manifestări cutanate | 7. manifestări digestive |*

*| - infarct | - peritonita |*

*| - purpura | - diaree sanguină |*

*| - ulcer | - durerea abdominală ischemică |*

*| - gangrena | |*

*| - alte vasculite cutanate | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3. manifestări mucoase/oculare | 8. manifestări renale |*

*| - ulcere bucale | - hipertensiune arterială |*

*| - ulcere genitale | - proteinuria > 1+ |*

*| - inflamaţie glandulară | - hematuria > 10 hematii/câmp |*

*| - proptosis (semnificativ) | microscopic |*

*| - sclerita/episclerita | - creatinina: 1,41 - 2,82 mg/dL |*

*| - conjunctivită/blefarită/ | (poate fi folosită numai la prima|*

*| keratită | evaluare) |*

*| - vedere înceţoşată | - creatinina: 2,83 - 5,64 mg/dL |*

*| - scăderea bruscă a vederii | (poate fi folosită numai la prima|*

*| - uveita | evaluare) |*

*| - modificări retiniene | - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate|*

*| (vasculită, tromboză, exudate, | fi folosită numai la prima |*

*| hemoragii) | evaluare) |*

*| | - creşterea creatininei serice cu|*

*| | 30% sau scăderea clearence-ului |*

*| | creatininei cu > 25% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4. manifestări | 9. Manifestări neurologice |*

*| oto-rino-laringologice | - cefalee |*

*| - secreţie nazală sanguină, | - meningită |*

*| cruste, ulcere sau granuloame | - confuzie (organic) |*

*| nazale | - crize epileptiforme |*

*| - afectarea sinusurilor | (non-hipertensive) |*

*| paranazale | - accident vascular cerebral |*

*| - stenoza subglotică | - leziune de măduvă a spinării |*

*| - afectarea conductului auditiv | - paralizie de nervi cranieni |*

*| - pierderea senzorială a auzului | - neuropatie periferică |*

*| | senzorială |*

*| | - mononevrită multiplex |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5. manifestări pulmonare | |*

*| - wheezing | |*

*| - noduli sau cavităţi | |*

*| - lichid pleural/pleurită | |*

*| - infiltrate | |*

*| - afectare endo-bronşică | |*

*| - hemoptizie masivă/hemoragie | |*

*| alveolară | |*

*| - insuficienţă respiratorie | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M1**

ANEXA 2

*Vasculitis Damage Index (VDI)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 1. Manifestări musculo-articulare| 7. manifestări vasculare |*

*| - atrofie musculară semnificativă| periferice |*

*| sau slăbiciune | - absenţa pulsului (la o |*

*| - artrită erozivă/deformantă | extremitate) |*

*| - osteoporoză/colaps vertebral | - al doilea episod de absenţa |*

*| - necroză avasculară | pulsului (la o extremitate) |*

*| - osteomielită | - stenoză majoră a vaselor/boală |*

*| | vasculară periferică |*

*| | - claudicaţie > 3 luni |*

*| | - pierdere tisulară majoră |*

*| | (datorită bolii vasculare |*

*| | periferice) |*

*| | - pierdere tisulară minoră |*

*| | (datorită bolii vasculare |*

*| | periferice) |*

*| | - pierdere tisulară majoră |*

*| | ulterioară (datorită bolii |*

*| | vasculare periferice) |*

*| | - tromboză venoasă complicată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. manifestări cutanate şi | 8. manifestări renale |*

*| mucoase | - rata filtrării glomerulare < |*

*| - alopecia | 50% |*

*| - ulcere cutanate | - proteinuria > 0,5 g/24 h |*

*| - ulcere bucale | - boală renală în stadiu avansat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3. manifestări oculare | 9. manifestări neuropsihice |*

*| - cataractă | - afectare cognitivă |*

*| - modificare retiniană | - psihoză majoră |*

*| - atrofie optică | - crize epileptiforme |*

*| - afectarea vederii/diplopie | - accident vascular cerebral |*

*| - orbire (1 ochi) | - accident vascular cerebral (al |*

*| - orbire (al 2-lea ochi) | 2-lea) |*

*| - distrucţie a peretelui orbital | - leziuni de nervi cranieni |*

*| | - neuropatie periferică |*

*| | - mielită transversă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4. manifestări | 10. manifestări digestive |*

*| oto-rino-laringologice | - infarct intestinal/rezecţie |*

*| - pierderea auzului | - insuficienţă mezenterică/ |*

*| - blocaj nazal/secreţie cronică/ | pancreatită |*

*| cruste | - peritonită cronică |*

*| - colaps al şeii nasului/ | - stricturi esofagiene/chirurgie |*

*| perforaţie septală | |*

*| - sinuzită cronică/leziuni | |*

*| radiologice | |*

*| - stenoză subglotică (fără | |*

*| chirurgie) | |*

*| - stenoză glotică (cu chirurgie) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5. manifestări pulmonare | 11. manifestări toxice |*

*| - hipertensiune pulmonară | medicamentoase |*

*| - fibroză pulmonară | - insuficienţă gonadală |*

*| - infarct pulmonar | - insuficienţă medulară |*

*| - fibroză pleurală | - diabet zaharat |*

*| - astm (cronic) | - cistită chimică |*

*| - scăderea cronică a respiraţiei | - neoplazia |*

*| - afectarea funcţiei pulmonare | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6. manifestări cardiace | |*

*| - angina/angioplastia | |*

*| - infarct miocardic | |*

*| - infarct miocardic (ulterior) | |*

*| - cardiomiopatia | |*

*| - boala valvulară | |*

*| - pericardita > 3 luni sau | |*

*| pericardiocenteza | |*

*| - TA diastolică > 95 mmHg sau | |*

*| necesitate de antihipertensive | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M1**

ANEXA 3

*Chestionarul EQ-5D-3L*

*Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifaţi un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.*

*Mobilitate*

*\_*

*|\_| Nu am probleme în a mă deplasa*

*\_*

*|\_| Am unele probleme în a mă deplasa*

*\_*

*|\_| Sunt obligat/ă să stau în pat*

*Propria îngrijire*

*\_*

*|\_| Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă*

*\_*

*|\_| Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul*

*\_*

*|\_| Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă*

*Activităţi obişnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activităţi în familie, timp liber)*

*\_*

*|\_| Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite*

*\_*

*|\_| Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite*

*\_*

*|\_| Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite*

*Durere/Stare de disconfort*

*\_*

*|\_| Nu am dureri sau stare de disconfort*

*\_*

*|\_| Am dureri sau o stare de disconfort moderate*

*\_*

*|\_| Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice*

*Nelinişte/Deprimare*

*\_*

*|\_| Nu sunt neliniştit/ă sau deprimat/ă*

*\_*

*|\_| Sunt moderat neliniştit/ă sau deprimat/ă*

*\_*

*|\_| Sunt extrem de neliniştit/ă sau deprimat/ă*

*cea mai bună*

*stare de sănătate*

*posibilă*

*100*

*|*

*9 | 0*

*|*

*8 | 0*

*|*

*7 | 0*

*|*

*6 | 0*

*|*

*5 | 0*

*|*

*4 | 0*

*|*

*3 | 0*

*|*

*2 | 0*

*|*

*1 | 0*

*|*

*0*

*cea mai proastă*

*stare de sănătate*

*posibilă*

*Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteţi imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteţi imagina este marcată cu 0.*

*Vă rugăm să indicaţi pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceţi acest lucru cu un X pe scara din dreapta.*

**#M1**

ANEXA 4

*Criterii de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 1. Sediment urinar anormal: microhematurie (> 5 hematii/câmp |*

*| microscopic) sau cilindri hematici |*

*| 2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavităţi, infiltrate |*

*| fixe |*

*| 3. Ulcere orale sau secreţii nazale (purulente sau sanghinolente) |*

*| 4. Inflamaţie granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereţii |*

*| vaselor sau arii perivasculare sau extravasculare) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prezenţa a 2 - 4 criterii se asociază cu sensibilitate de 88,2% şi |*

*| o specificitate de 92,0% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 138, cod (L01XC08): DCI PANITUMUMABUM**

**Cancer colorectal**

**I. Indicaţii**

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

• în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.

• în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienţii la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)

• ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan

**II. Criterii de includere**

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

• în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.

• în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienţii la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament

• ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan

- vârsta > 18 ani

- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR

- ECOG PS 0-2

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

- radioterapie externă terminată cu mai puţin de 14 zile în urmă sau persistenţa toxicităţilor determinate de radioterapie

- boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară

- sarcină/alăptare

- mutaţii RAS prezente

**IV. Posologie**

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

**V. Monitorizare**

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

**VI. Criterii de întrerupere**

**a) definitivă**

- progresia bolii

- sarcină/alăptarea

- reacţii cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat şi/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific

- decesul pacientului

**b) temporară**

- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad </= 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 139, cod (L01XC10): DCI OFATUMUMAB**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

Leucemia Limfatică Cronică (LLC)

**II. INDICAŢII TERAPEUTICE**

1. Leucemia limfatică cronică netratată anterior - pentru pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior şi care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină - Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;

2. Leucemia limfatică cronică refractară - la pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină şi alemtuzumab;

3. Leucemia limfatică cronică recidivată (definită ca un pacient căruia i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC şi care a obţinut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parţial(ă), dar care, după o perioadă de şase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii) - Ofatumumab în asociere cu Fludarabina şi Ciclofosfamida

4. Vârsta > 18 ani;

**III. CRITERII DE INCLUDERE:**

1. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaţionale cu boală activă care necesită tratament; boală activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit:

a. insuficienţa medulară progresivă (dezvoltare/agravare anemie şi/sau trombocitopenie)

b. splenomegalie masivă (> 6 cm sub rebordul costal)/progresivă/simptomatică

c. limfadenopatie masivă (> 10 cm în diametrul cel mai mare)/progresivă/simptomatică

d. limfocitoza progresivă cu creştere > 50% în 2 luni sau timp de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni

e. Oricare dintre următoarele simptome:

- scădere ponderală >/= 10% în ultimele 6 luni

- status de performanţă ECOG >/= 2 (incapabil de muncă sau de a desfăşura activităţi uzuale)

- Febra > 38° cu durata de >/= 2 săptămâni fără dovadă de infecţie

- Transpiraţii nocturne cu durata de > 1 lună fără dovadă de infecţie

2. Leucemie limfatică cronică:

a. netratat anterior

b. ineligibilă pentru tratamentul pe bază de fludarabina datorită comorbidităţilor

3. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabina şi Alemtuzumab,

4. Leucemie limfatică cronică recidivată

5. Vârsta peste 18 ani

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE:**

Infecţii severe, active:

1. Hepatita cronică VHB + activă

2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului.

**V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ŞI EVALUARE RISC:**

1. anamneza, examen clinic

2. hemoleucograma + formula leucocitară

3. examen medular

4. imunofenotiparea limfocitelor din sânge şi/sau măduva prin citometrie în flux sau

5. examen histopatologic + teste imunohistochimice

6. testele citogenetice şi de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.

7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcţia renală, funcţia hepatică

8. examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).

9. testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatita activă trebuiesc excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluaţi şi să primească acordul specialistului hepatolog.

**VI. TRATAMENT**

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice şi în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicaţie

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienţilor li se va administra întotdeauna premedicaţie conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus

- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus

- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

Doze:

LLC netratată anterior:

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obţinerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

LLC refractară

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie şi 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare.

Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4 - 5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina şi Ciclofosfamida

Mod de administrare:

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă şi trebuie diluat înainte de administrare.

- Soluţia pentru perfuzie se obţine prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) şi trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.

- Viteza de administrare a perfuziei iniţiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacţii rata de perfuzie va creşte (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore şi 30 min.

- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/ora cu o creştere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.

- Reacţii adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.

• În cazul unor reacţii adverse uşoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă şi reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea iniţială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariţia reacţiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de iniţiere a perfuziei. Se poate continua creşterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

• În cazul unei reacţii adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă şi reiniţiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creşterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare:

- Evaluare preterapeutică

• Verificarea diagnosticului

• Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezenţa/absenţa semne B, hemograma completă

• înregistrare status performanţă (ECOG)

• hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

• alte analize de biochimie, funcţie renală, hepatică şi ionograma

• teste virale - AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV

• opţional, deleţia 17 / mutaţie p53

• evaluare cardiologică ECG +/- Echo cord.

- Evaluare risc apariţie sindrom de liza tumorală cu prevenţia şi tratarea acestuia

- Monitorizare hemoleucograma: a fost semnalată apariţia neutropeniei prelungite şi a neutropeniei cu debut întârziat.

- Toţi pacienţii trebuie să fie verificaţi pentru semne de infecţie cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs şi anticorpilor anti-HBc înainte de iniţierea tratamentului cu Ofatumumab.

• În cazul pacienţilor cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecţioase pentru supravegherea şi iniţierea terapiei antivirale pentru VHB.

• Pacienţii cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB trebuie monitorizaţi pentru semnele clinice şi de laborator ale infecţiei cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab şi timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.

- Pacienţii cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizaţi atent.

Modificări de doze:

• toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficienţă renală uşoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min

• toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

**VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

Evaluarea eficacităţii terapeutice se face pe baza criteriilor de răspuns recomandate în Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al Naţional Cancer Institute Working Group (NCIWG).

**VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

- Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienţi.

- Reacţii severe şi recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.

- Suspiciunea de leucoencefalopatie multifocală progresivă.

- Reactivarea hepatitei B în timpul tratamentului cu ofatumumab.

- Apariţia de aritmii cardiace grave sau care pun viaţa pacientului în pericol.

- Semne de progresie a bolii

**IX. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 140, cod (L01XC11): DCI IPILIMUMAB**

**Indicaţie: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)**

**I. Indicaţii:**

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

**II. Criterii de includere**

• pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani sau peste

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic

• Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)

• Status de performanţă ECOG 0-2\*) (\* vezi observaţia de mai jos)

• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)\*) (\* vezi observaţia de mai jos)

**III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab**

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

• Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunităţii, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru ipilimumab\*) (\* vezi observaţia de mai jos)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*) (\* vezi observaţia de mai jos)

• Insuficienţă hepatică severă\*) (\* vezi observaţia de mai jos)

• Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*) (\* vezi observaţia de mai jos)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*) (\* vezi observaţia de mai jos)

------------

\*) **Observaţie:** pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă. Ipilimumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

**Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:**

• doza recomandată este de **3 mg/kg** administrat intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

Regimul de inducţie recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienţilor trebuie să li se administreze regimul complet de inducţie (4 doze) în funcţie de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducţie.

Testele funcţiei hepatice (TFH) şi testele funcţiei tiroidiene trebuie evaluate la momentul iniţial şi înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacţii adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun poate necesita reţinerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab şi iniţierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare.

Nu se recomandă reducerea dozelor.

Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reţinerea dozelor sunt prezentate în R.C.P.-ul produsului.

Doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar:** anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta(R)), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

• Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcţie de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducţie. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la intervale de 8 - 16 săptămâni, în funcţie de decizia medicului curant.

• Pentru a confirma etiologia, reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

• **Evoluţia bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepţia cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (apariţia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament şi care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boală existente)

• Tratamentul cu ipilimumab trebuie **oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun** cât şi în cazul **unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol** - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141 cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB***

***A. Carcinomul renal avansat (face obiectul unui contract cost-volum)***

***I. Indicaţii:***

*Combinaţia nivolumab plus ipilimumab este indicată ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienţi adulţi.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie şi linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*- Pacienţi cu* ***vârsta*** *mai mare de 18 ani*

*- Diagnostic de* ***carcinom cu celule renale clare****, confirmat histologic,* ***stadiul avansat*** *(sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)*

*- Pacienţi cu* ***prognostic intermediar/nefavorabil*** *care prezintă cel puţin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorţiul Internaţional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):*

*• mai puţin de un an de la diagnosticul iniţial al carcinomului renal,*

*• status de performanţă alterat - scor Karnofsky mai mic de 80%,*

*• nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,*

*• calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,*

*• numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,*

*• numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale*

*Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doză de întreţinere\*).*

*\*)* ***Observaţie:***

***Pentru pacienţii care prezintă următoarele condiţii asociate/ale afecţiunii oncologice:*** *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţa hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi pacienţi în aceste studii clinice.*

***Asocierea nivolumab cu ipilimumab*** *nu se recomandă a fi utilizată la pacienţii care prezintă condiţiile enumerate mai sus,* ***mai ales la pacienţii cu:*** *boală interstiţială pulmonară simptomatică, insuficienţă hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă* ***contraindicaţii relative*** *pentru acest protocol terapeutic - fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii). Prezenţa unei afecţiuni autoimune cu evoluţie lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecţiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesită tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicaţie pentru asocierea celor două medicamente.*

***III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Pacientă însărcinată sau care alăptează*

*- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boală evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual*

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*- Evaluare clinică şi imagistică pentru* ***certificarea stadiului avansat al afecţiunii oncologice*** *- este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigaţie imagistică de referinţă pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii tratamentului.* ***Sunt premise excepţii justificate\*).***

*- Confirmarea histologică a diagnosticului*

*- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică şi/sau alţi parametri, în funcţie de decizia medicului curant (acesta - medicul curant, va stabili ce investigaţii biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "Sunt premise excepţii justificate" nu este corectă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 10 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023.*

**#M12**

***Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:***

*Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:*

*- În prima etapă a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (****etapa de inducţie*** *- primele 4 secvenţe, administrate la interval de 3 săptămâni):*

*•* ***nivolumab 3 mg/kg****, perfuzie intravenoasă, durata de* ***30 de minute****;*

*•* ***ipilimumab 1 mg/kg*** *perfuzie intravenoasă, durata de* ***30 de minute***

*- În etapa a doua a regimului terapeutic va fi administrat* ***doar nivolumab*** *în monoterapie (****etapa de întreţinere****), prima doză de nivolumab trebuie administrată:*

*• la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată* ***doza de 240 mg****, administrată intravenos* ***în 30 minute****, la fiecare* ***2 săptămâni****;*

*-* ***SAU***

*• la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată* ***doza de 480 mg****, administrată intravenos* ***în 60 minute****, la fiecare* ***4 săptămâni***

*- Pacienţilor trebuie să li se administreze regimul complet de inducţie (4 doze) în funcţie de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează.* ***Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducţie.***

*- Testele funcţiei hepatice şi testele funcţiei tiroidiene trebuie evaluate la momentul iniţial şi înaintea fiecărei doze de combinaţie. În plus, orice semne sau simptome de reacţii adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.*

*- Nu se recomandă reducerea dozelor.*

*- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesară de* ***metilprednisolon****, administrat intravenos, este de* ***1 - 4 mg/kgc****, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.*

*- Se va adăuga* ***terapie specifică fiecărui tip de efect secundar:*** *anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta(R)), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.*

*- Se va adăuga* ***terapie cu rol imunosupresiv*** *diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

***Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun***

*În urma administrării* ***nivolumab în asociere cu ipilimumab*** *cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupţiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greaţa (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost uşoare până la moderate (grad 1 sau 2).*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*• Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcţie de decizia medicului curant.* ***Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducţie.*** *Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind* ***optim şi posibil de realizat de către medicul curant****.*

*• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă* ***consulturi interdisciplinare****, în funcţie de tipul toxicităţii.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece* ***o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment****, în timpul sau după oprirea terapiei.*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*•* ***Evoluţia bolii*** *pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepţia cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (apariţia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament şi care sunt, foarte probabil, cauzate de afecţiunea oncologică)*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei* ***reacţii adverse severe mediată imun****, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

*•* ***Decizia medicului sau a pacientului***

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.*

***B. Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)*** *(face obiectul unui contract cost-volum)*

***I. Indicaţie***

*Nivolumab în asociere cu Ipilimumab şi 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulţii ale căror tumori nu prezintă mutaţie sensibilizantă EGFR sau translocaţie ALK.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie şi linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere:***

*- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos)*

*- Indice al statusului de performanţă ECOG 0 - 1*

*- Pacienţi netrataţi anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatică*

***III. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţele active (NIVOLUMAB, Ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienţi*

*- Pacienta însărcinată sau care alăptează*

*- Pacienţi ale căror tumori prezintă mutaţie sensibilizantă EGFR sau translocaţie ALK*

*- Pacienţi cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecţiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

***a) Doze recomandate:***

*Nivolumab - 360 mg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni*

*Ipilimumab - 1 mg/kg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni*

*Chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni (x2 cicluri)*

*- După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg Nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg Ipilimumab la fiecare 6 săptămâni*

*- În cazul apariţiei unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumab-ului, acesta poate fi oprit, iar nivolumab continuat în monoterapie (tot 360 mg la 3 săptămâni).*

***b) Durata tratamentului:***

*- Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienţii fără progresia bolii.*

*- Tratamentul poate fi continuat şi după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic şi medicul oncolog consideră că pacientul obţine un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului*

***c) Mod de administrare:***

*- Nivolumab:*

*• se poate utiliza Nivolumab 120 mg x 3 flacoane sau Nivolumab 100 mg şi 40 mg, în funcţie de achiziţii şi stocurile existente*

*• este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)*

*• perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 µm*

*• doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%)*

*• Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumab şi apoi de chimioterapie (toate în aceeaşi zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi şi filtre pentru perfuzie diferite*

*- Ipilimumab*

*• poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml.*

*- Chimioterapia pe bază de săruri de platină - regimuri utilizate:*

*• carboplatină (AUC 5 sau 6) şi pemetrexed 500 mg/m2 urmată sau nu de terapie de întreţinere cu pemetrexed (indiferent de histologie)*

*• cisplatin 75 mg/m2 şi pemetrexed 500 mg/m2 urmată sau nu de terapie de întreţinere cu pemetrexed (pentru NSCLC non-scuamos);*

*• carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel 200 mg/m2 (pentru NSCLC scuamos).*

***d)*** *Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare*

*- Nu se recomandă creşterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumab în asociere cu alţi agenţi terapeutici.*

*- Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*- Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu Ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, fie doar a Nivolumab în monoterapie, în funcţie de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.*

*- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi*

*- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecţiile oportuniste.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI***

*- În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament şi apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuată evaluarea imagistică vor fi stabilite de către medicul curant, în funcţie de particularităţile pacientului respectiv).*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

***VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic*

*- reacţii adverse cardiace şi pulmonare care pun viaţa în pericol sau al reacţiilor severe recurente*

*- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie oprit definitiv:*

*• în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun severe, cât şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun care pune viaţa în pericol:*

*- Diaree sau colită de grad 4*

*- Creşteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale*

*- Creşteri de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei*

*- Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viaţa în pericol*

*• în cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei*

*- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât şi recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate şi în RCP-urile administraţi agenţilor terapeutici*

***VII. Prescriptori:*** *medicii cu specialitatea oncologie medicală.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN***

***I. INDICAŢII TERAPEUTICE***

*• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)*

*• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:*

*- după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau*

*- după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.*

*• Tratamentul pacienţilor adulţi cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA*

*• În asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior*

*• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.*

*• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puţin 1 tratament sistemic anterior*

***Diagnostic***

*Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eşantioane obţinute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.*

*•* ***În Limfomul Hodgkin clasic****, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL. Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:*

*- computer tomografie al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);*

*- tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi şi ca stadializare (în funcţie de accesibilitate)*

*- datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;*

*- hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;*

*- testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II - III, grad de recomandare A);*

*- stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);*

*- testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;*

*- chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.*

*•* ***Diagnosticul LACMs*** *trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).*

*•* ***Pentru diagnosticul şi clasificarea PLC*** *(limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE***

*•* ***Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior****, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)*

*•* ***Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor****,*

*- după TCSA (transplant de celule stem autologe)*

*- după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.*

*• Pacienţi adulţi cu* ***Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30****, care prezintă* ***risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:***

*- pacienţii care nu au obţinut remisiunea completă după terapia de primă linie*

*- pacienţii care au recăzut sub 12 luni de la obţinerea răspunsului complet la terapia de primă linie*

*- pacienţii care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).*

*•* ***Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)***

*•* ***Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puţin 1 tratament sistemic anterior***

***III. CRITERII DE EXCLUDERE:***

*• hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;*

*• administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.*

***IV. TRATAMENT***

*•* ***LH netratat anterior***

*- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] şi dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.*

*- Profilaxia primară cu factor de creştere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toţi pacienţii cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.*

*•* ***LH recidivat sau refractar***

*- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.*

*- Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.*

*Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.*

*•* ***LH cu risc de recidivă sau progresie***

*- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.*

*- Tratamentul cu ADCETRIS trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.*

*•* ***LACMs netratat anterior***

*- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H] şi prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6 - 8 cicluri.*

*- Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toţi pacienţii cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.*

*- Consultaţi RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienţii cu LACMs netratat anterior*

*•* ***LACMs recidivat sau refractar***

*- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.*

*- Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.*

*Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.*

*•* ***LCCT***

*- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.*

*- Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.*

*- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.*

*- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).*

***Ajustări ale dozei***

*• Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:*

*- se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/mm3; < LIN - 1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 - 1,0 x 109/l);*

*- se întrerupe doza până când toxicitatea devine </= grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm3; < 1,0 - 0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.*

*- LIN = limita inferioară a valorilor normalului*

*• Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:*

*- se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);*

*- se întrerupe doza până când toxicitatea </= grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);*

*- se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.*

***Durata tratamentului:***

*• Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă*

*• La pacienţii cu* ***LH netratat anterior*** *se administrează în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.*

*• La pacienţii cu LACMs netratat anterior se administrează o dată la 3 săptămâni timp de 6 - 8 cicluri.*

*• Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)*

*• La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.*

*• Pacienţilor cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI***

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresică (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.*

*• Monitorizarea funcţiei pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opţiunea de a menţine doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării şi până la îmbunătăţirea simptomelor.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.*

*• Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.*

*• Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.*

*• Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală*

*• Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)*

*• Monitorizarea funcţiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.*

*• Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.*

*• Atenţie în cazul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;*

*• Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.*

*• Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.*

*• Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) şi limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenţei dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudenţă la alţi pacienţi cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului*** *cu Brentuximab vedotin:*

*• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;*

*• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicităţii majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);*

***VII. PRESCRIPTORI:***

*Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 143, cod (L01XC13): DCI PERTUZUMABUM**

**II. Indicaţie**

A. Cancer mamar incipient - Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab şi chimioterapie pentru:

• Tratament neoadjuvant la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurenţă

• Tratament adjuvant la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurenţă

B. Prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

**Pertuzumab** este indicat în asociere cu trastuzumab şi taxani (docetaxel/paclitaxel) la pacienţii adulţi cu **carcinom mamar HER2-pozitiv**, **avansat** (metastatic sau recurent local inoperabil), care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansată (**prima linie de tratament pentru boala avansată**).

**III. Criterii de includere:**

- pacienţi cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);

- status de performanţă ECOG 0-2;

- pacienţi cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)

- stadiu incipient (în situaţie neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurenţă\*)

- stadiu avansat local sau inflamator (în situaţie neoadjuvantă\*\*)

- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau ţintit anti-HER2

- FEVS >/= 50%.

------------

\*) În cazul tratamentului adjuvant, pacienţii cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflaţi la risc înalt de recurenţă sunt definiţi cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonali negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să ţină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonali şi de afectarea ganglionară.

\*\*) În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonali.

**IV. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

- sarcină/alăptare;

- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienţi

- tratamentul cu pertuzumab şi trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puţin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situaţii:

• semne şi simptome sugestive de insuficienţă cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficienţă cardiacă simptomatică)

• scăderea fracţiei de ejecţie ventriculară stângă (FEVS) sub 40%

• FEVS cuprinsă între 40% şi 45% asociată cu o scădere de >/= 10% sub valorile anterioare tratamentului.

• în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătăţeşte sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab şi trastuzumab, cu excepţia cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (**fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile şi beneficiile continuării tratamentului**)

- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacţie adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.

- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt şi tratamentul cu pertuzumab.

- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorită toxicităţii specifice a acestuia, de ex. toxicitate hematologică sau neuropatie periferică), tratamentul cu Pertuzumab şi trastuzumab poate continua până la apariţia progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

**V. Durata tratamentului:**

• În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu Trastuzumab şi chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament şi cu posibilitatea de continuare ulterior intervenţiei chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă)

• În cazul tratamentului adjuvant\*\*\*), pertuzumab trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurenţa bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient şi indiferent de momentul intervenţiei chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline şi/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab şi trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani şi trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

• În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continua până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

------------

\*\*\*) iniţierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab, trastuzumab şi chimioterapie şi intervenţia chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurenţă

**VI. Schema terapeutică la trei săptămâni:**

Doza iniţială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab este de **840 mg**, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a **60 minute**, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreţinere de **420 mg** administrată pe o durată de **30 până la 60 minute**.

Atunci când se administrează cu pertuzumab, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

- o perfuzie IV cu o doză iniţială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreţinere de 6 mg/kg greutate corporală

fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecţie subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

**VII. Prescriptori:** medici specialişti Oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 144, cod (L01XC14): DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM**

**I. Indicaţii:**

**Trastuzumab emtansine** ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan\*), separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:

• să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau

• să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

2. incipient - în cazul tratamentului adjuvant al pacienţilor adulţi care prezintă boală invazivă reziduală la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani şi terapie ţintită anti-HER2.

------------

\*) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.

**II. Criterii de includere:**

a. vârstă peste 18 ani;

b. ECOG 0-2;

c. FEVS >/= 50%.

d. pacienţi cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiţii:

- stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienţii care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.

- stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienţii care nu au primit trastuzumab emtasine în liniile anterioare.

- neoplasm mamar local avansat inoperabil.

- boala în evoluţie locoregională sau la distanţă, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.

- boala invazivă reziduală la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani şi terapie ţintită anti-HER2.

**III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

• pacienţi la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariţiei reacţiilor adverse legate de perfuzie (IRR)

• afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

• sarcină/alăptare;

• Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienţi diagnosticaţi cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1

• Pacienţi cunoscuţi cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri în total, cu excepţia cazurilor de recurenţă a bolii sau toxicităţi inacceptabile pentru stadiul incipient

**V. Schema terapeutică:**

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

**Modificarea dozei**

Tratarea reacţiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucţiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creşterea dozei de Trastuzumab emtasine.

**Scheme de reducere a dozei**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Schema de reducere a dozei (Doza iniţială este**| **Doza care va trebui** |

| **de 3.6 mg/kg)** | **administrată** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Prima reducere a dozei | 3 mg/kg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| A doua reducere a dozei | 2.4 mg/kg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Necesitatea reducerii în continuare a dozei | Întreruperea |

| | tratamentului |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Gradul 2 (mai mare sau** | **Gradul 3 (mai mare ca 5** | **Gradul 4 (mai** |

| **egal cu 2,5 până la** | **până la </= 20 x LSN)** | **mare ca 20 x** |

| **</= 5 x LSN** | | **LSN)** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nu este necesară | Nu se va administra | Se va întrerupe|

| modificarea dozei | trastuzumab emtasine până| administrarea |

| | când AST/ALT revine la | trastuzumab |

| | grad </= 2 (> 2,5 până la| emtasine |

| | < 5 x LSN; apoi se va | |

| | reduce doza) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Gradul 2 (< > 1,5 până** | **Gradul 3 (< > 3 până la** | **Gradul 4** |

| **la </= 3 X LSN)** | **</= 10 X LSN)** | **(< 10 X LSN)** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nu se va administra | Nu se va administra | Se va întrerupe|

| trastuzumab emtasine | trastuzumab emtasine până| administrarea |

| până când valoarea | când valoarea bilirubinei| trastuzumab |

| bilirubinei totale | totale revine la grad | emtasine |

| revine la grad </= 1 | </= 1 (> LSN până la | |

| (> LSN până la 1,5 x | 1,5 x LSN); apoi se va | |

| LSN). Nu este necesară | reduce doza | |

| modificarea dozei. | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Gradul 3** | **Gradul 4** |

| **(Numărul trombocitelor:** | **(Numărul trombocitelor:** |

| **25000 până la < 50000/mm3)** | **< 25.000/mm3)** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nu se va administra trastuzumab | Nu se va administra trastuzumab |

| emtasine până când numărul | emtasine până când numărul |

| trombocitelor revine la grad | trombocitelor revine la grad < 1 |

| </= 1 (de exemplu numărul | (de exemplu numărul trombocitelor|

| trombocitelor >/= 75000/mm3). Nu| >/= 75.000/mm3); şi apoi se va |

| este necesară modificarea dozei. | reduce doza. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **FEVS < 40%** | **FEVS > 45%** | **FEVS 40%** | **FEVS 40% până**| **ICC |**

| | | **până la** | **la </= 45% şi**| **simptomatică**|

| | | **</= 45% şi** | **scăderea este**| |

| | | **scăderea** | **>/= 10%** | |

| | | **este < 10%** | **puncte sub** | |

| | | **puncte sub** | **valoarea** | |

| | | **valoarea** | **iniţială** | |

| | | **iniţială** | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nu se va | Se va | Se va | Nu se va |Se va |

| administra | continua | continua | administra |întrerupe |

| trastuzumab | tratamentul| tratamentul| trastuzumab |administrarea|

| emtasine. | cu | cu | emtasine. |trastuzumab |

| Se va repeta | trastuzumab| trastuzumab| Se va repeta |emtasine. |

| evaluarea | emtasine. | emtasine. | evaluarea | |

| FEVS într-un | | Se va | FEVS într-un | |

| interval de | | repeta | interval de | |

| 3 săptămâni. | | evaluarea | 3 săptămâni. | |

| Dacă se | | FEVS | Dacă valoarea| |

| confirmă | | într-un | FEVS nu a | |

| valoarea | | interval de| revenit cu | |

| FEVS < 40%, | | 3 | 10% puncte | |

| se va | | săptămâni. | din valoarea | |

| întrerupe | | | iniţială, se | |

| administrarea| | | va întrerupe | |

| trastuzumab | | | administrarea| |

| emtasine. | | | trastuzumab | |

| | | | emtasine. | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Neuropatie periferică**

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienţii care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la </= gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

**Pacienţi vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta >/= 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu vârsta >/= 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaţionale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

**Pacienţii cu insuficienţă renală**

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

**Pacienţii cu insuficienţă hepatică**

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

**IV. Întreruperea tratamentului**

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum şi în următoarele situaţii:

• sarcina/alăptare;

• decizia medicului oncolog curant

• decesul pacientului

**VII. Monitorizare:**

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

- Evaluare imagistică periodică

**VIII. Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 145, cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB**

**I. Indicaţia terapeutică**

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)** netratată anterior şi cu comorbidităţi care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu **limfom folicular (LF)** care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab la pacienţii care obţin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu **limfom folicular în formă avansată**, netrataţi anterior.

**II. Criterii de includere în tratament**

- pacienţii cu LLC şi indicaţie de iniţiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament şi care au alte afecţiuni care induc intoleranţă la administrarea unei doze complete de fludarabină.

- pacienţii cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puţin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.

- pacienţii cu limfom folicular în formă avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netrataţi anterior

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active şi trebuie acordată atenţie atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienţii cu infecţii recurente sau cronice în antecedente

- pacienţii cu hepatită B activă nu trebuie trataţi cu Obinutuzumab

- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial

- nu se administrează Obinutuzumab copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informaţii privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

**IV. Tratament**

**A. Leucemie limfocitară cronică (LLC):** se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile. Doza recomandată de obinutuzumab în asociere cu leukeran este de 1000 mg.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

• **Ciclul 1 de tratament** - acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1:

• în ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab; se va monitoriza cu atenţie pentru a putea depista reacţiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

• dacă nu apare vreo reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeaşi zi.

• dacă apare o reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 15 - doză completă (1000 mg)

• Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

**B. Limfom folicular (LF):**

**a. Pacienţi cu limfom folicular în formă avansată, netrataţi anterior - în combinaţie cu chimioterapie**

• **Inducţie:**

- 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,

- 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)

- **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab în combinaţie cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducţie (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

• Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

• Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

• Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

• Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

• **Terapie de menţinere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează (în funcţie de care survine primul).

**b. Pacienţi cu limfom folicular care nu au răspuns sau au progresat în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.**

• **Inducţie:**

- 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinaţie cu bendamustina

- **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducţie**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

• Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

• Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- Bendamustina se administrează în zilele 1 şi 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg/m2/zi

• **Terapie de menţinere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează.

**Profilaxia şi premedicaţia în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)**

Se consideră că pacienţii cu încărcătură tumorală mare şi/sau cu un număr mare de limfocite circulante [> 25 x 109/l] şi/sau insuficienţă renală [Clcr < 70 ml/min]) au risc de SLT şi trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

a. hidratare corespunzătoare

b. uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau

c. urat-oxidază (de exemplu, rasburicază) începând cu 12 - 24 de ore înainte de iniţierea tratamentului.

**Profilaxia şi premedicaţia în cazul apariţiei reacţiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)**

• **Ziua 1, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v: recomandat la pacienţii cu LF şi obligatoriu pentru pacienţii cu LLC - cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)

- analgezic/antipiretic oral - cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/paracetamol)

- antihistaminic - cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50 mg difenhidramină)

• **Ziua 2, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v. - cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)

- analgezic/antipiretic oral - cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen/paracetamol)

- antihistaminic - cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)

- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab şi în decursul primei ore după administrare, datorită posibilităţii de apariţie a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară

- biochimie: funcţia renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) şi acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.

- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)

- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară

- biochimie: funcţie renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină

- ionograma: potasiu seric

- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)

- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:**

- lipsă de răspuns sau intoleranţă

**VII. Prescriptori:** Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 146, cod (L01XC16): DCI DINUTUXIMAB BETA**

**INDICAŢII:**

• Tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienţii cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducţie şi care au obţinut cel puţin un răspuns parţial, urmat de terapie mieloablativă şi transplant de celule stem

• Pacienţii cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală.

Înaintea tratamentului pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

În cazul pacienţilor cu antecedente de boală recurentă/rezistentă şi al pacienţilor care nu au obţinut un răspuns complet după terapia de primă linie, Dinutuximab Beta trebuie administrat în asociere cu interleukină-2 (IL-2).

**Doze şi mod de administrare**

Tratamentul constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile.

Doza individuală se stabileşte în funcţie de suprafaţa corporală şi trebuie să fie de 100 mg/m2 per ciclu, în total.

Tratamentul se administrează de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic reacţiile alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care să fie disponibile imediat facilităţi complete de resuscitare.

Sunt posibile două moduri de administrare:

• perfuzie continuă pe durata primelor 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m2

• sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m2, administrate pe o durată de 8 ore în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se asociază IL-2 cu Dinutuximab Beta, acesta trebuie administrat sub formă de injecţii subcutanate a câte 6 x 106 UI/m2 pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de 60 x 106 UI/m2 per ciclu. Primul ciclu de 5 zile trebuie să înceapă cu 7 zile înaintea primei perfuzii cu dinutuximab beta, iar al doilea ciclu de 5 zile trebuie să înceapă simultan cu perfuzia cu Dinutuximab Beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu de terapie cu dinutuximab beta).

Înaintea începerii fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluaţi următorii parametric clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:

• pulsoximetrie > 94% în mediul ambient al camerei

• funcţie adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile >/= 500/µl, număr de plachete >/= 20000/µl, hemoglobin > 8,0 g/dl

• funcţie hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotranferazei (AST) < 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)

• funcţie renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) > 60 ml/min/1,73 m2

Modificarea dozei de Dinutuximab Beta

În funcţie de evaluarea medicului referitoare la severitatea reacţiilor adverse la Dinutuximab Beta, pacienţilor li se poate reduce doza cu 50% sau li se poate întrerupe temporar perfuzia. Ca urmare, perioada de perfuzare este prelungită sau, dacă pacientul tolerează, ritmul perfuziei poate fi mărit până la 3 ml/oră (perfuzie continuă) pentru a administra doza totală.

**Recomandări privind modificarea dozei de Dinutuximab Beta**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| • **Reacţie adversă** | • **Severitate** | • **Modificarea tratamentului** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| • **Oricare** | • **Grad 1 - 2** | • Se reduce ritmul perfuziei la |

| | | 50% După rezolvare, se revine la |

| | | ritmul iniţial de perfuzie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| • Reacţie de | • de exemplu | • Se întrerupe perfuzia şi se |

| hipersensibilitate| hipotensiune | administrează tratament de suport|

| | arterială | După rezolvare, se revine la |

| | | ritmul |

| | | • de perfuzie iniţial |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| • Pupile dilatate cu reflex | • Se întrerupe perfuzia |

| fotomotor încetinit +/- fotofobie| • După rezolvare, se reia |

| | perfuzia cu un ritm redus la 50% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| • **Oricare** | • **Grad >/= 3** | • Se întrerupe perfuzia şi se |

| | | administrează tratament de suport|

| | | Se reia perfuzia cu un ritm redus|

| | | la 50%, dacă reacţia adversă |

| | | dispare |

| | | • sau se ameliorează până la |

| | | gradul 1 - 2 După rezolvare, se |

| | | măreşte până la |

| | | • ritmul iniţial |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| • | • Recurentă | • Se întrerupe perfuzia |

| | | • Se reia în ziua următoare, dacă|

| | | reacţia adversă dispare |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| • Reacţie de | • de exemplu | • Se întrerupe perfuzia imediat |

| hipersensibilitate| bronhospasm, | şi se tratează corespunzător |

| | angioedem | (vezi pct. 4.4) Se reia |

| | | tratamentul pentru ciclurile |

| | | • ulterioare |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| • Sindromul de | • | • Se întrerupe perfuzia şi se |

| scurgere capilară | | administrează tratament de suport|

| | | Se reia cu un ritm redus la 50% |

| | | dacă reacţia adversă dispare |

| | | sau se |

| | | • ameliorează până la gradul |

| | | 1 - 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Tratamentul cu Dinutuximab Beta trebuie întrerupt definitiv dacă apare una dintre următoarele reacţii toxice:

• anafilaxie de gradul 3 sau 4

• neuropatie motorie periferică de gradul 2 prelungită

• neuropatie periferică de gradul 3

• toxicitate oculară de gradul 3

• hiponatremie de gradul 4 (< 120 mEq/l) în ciuda abordării adecvate a balanţei hidrice

• sindrom de scurgere capilară recurent sau de gradul 4 (necesită suport ventilator)

Insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică

Nu sunt disponibile date privind pacienţii cu insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică

Mod de administrare

Dinutuximab Beta este indicat pentru perfuzie intravenoasă. Soluţia trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase periferice sau centrale. Pentru alte medicamente administrate intravenos concomitent trebuie utilizată o linie de perfuzare separată.

Pentru perfuzia continuă, soluţia se administrează într-un ritm de 2 ml pe oră (48 ml pe zi), cu ajutorul unei pompe de perfuzie.

Pentru perfuzia cu durata de 8 ore zilnic, soluţia este administrată într-un ritm de aproximativ 13 ml pe oră.

Pre-medicaţia trebuie luată întotdeauna în considerare înainte de începerea unei perfuzii.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

Boala grefă-contra-gazdă (BGCG) de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă.

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

**Durere**

Durerea neuropată apare de obicei la începutul tratamentului şi este necesară premedicaţia cu analgezice, inclusiv opioide cu administrare intravenoasă, înainte de fiecare perfuzie cu dinutuximab beta. Pentru tratamentul durerii se recomandă o terapie triplă, care include analgezice non-opioide (conform recomandărilor OMS), gabapentină şi opioide. Doza individuală poate varia mult.

Analgezice non-opioide

Analgezicele non-opioide, de exemplu paracetamol sau ibuprofen, trebuie utilizate permanent în cursul tratamentului.

Gabapentină

Pacientul trebuie pregătit prin administrarea dozei de 10 mg/kg pe zi, începând cu 3 zile înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta. Doza zilnică de gabapentină se măreşte la 2 x 10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua următoare şi la 3 x 10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua dinaintea începerii perfuziei cu Dinutuximab Beta şi în continuare. Doza unică maximă de gabapentină este de 300 mg.

Această schemă terapeutică trebuie menţinută atât timp cât este necesar pentru pacient.

Doza de gabapentină administrată oral trebuie redusă după oprirea perfuziei intravenoase cu morfină, cel mai târziu după întreruperea tratamentului perfuzabil cu Dinutuximab Beta.

Opioide

Tratamentul cu opioide este standard în cazul terapiei cu Dinutuximab Beta. Prima zi şi primul ciclu de perfuzii necesită, de obicei, o doză mai mare decât cea utilizată în zilele şi ciclurile ulterioare.

• Înainte de iniţierea unei perfuzii intravenoase continue de morfină, trebuie începută o perfuzie cu morfină administrată în bolus a 0,02 până la 0,05 mg/kg pe oră, cu 2 ore înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta.

• Ulterior, se recomandă o schemă terapeutică cu 0,03 mg/kg pe oră, administrată concomitent cu perfuzia cu Dinutuximab Beta.

• În cazul perfuziilor zilnice cu Dinutuximab Beta, perfuzia cu morfină trebuie continuată într-un ritm redus (de exemplu 0,01 mg/kg pe oră) timp de 4 ore după încheierea perfuziei cu Dinutuximab Beta.

• În cazul perfuziei continue, ca răspuns la percepţia durerii de către pacient, este posibilă eliminarea utilizării de morfină în decurs de 5 zile, prin reducerea treptată a ritmului schemei terapeutice (de exemplu 0,02 mg/kg pe oră, 0,01 mg/kg pe oră, 0,005 mg/kg pe oră).

• Dacă perfuzia continuă de morfină este necesară mai mult de 5 zile, tratamentul trebuie redus treptat cu 20% pe zi, după ultima zi de perfuzie cu Dinutuximab Beta.

După eliminarea administrării intravenoase de morfină, în caz de durere neuropată severă, se poate administra oral, la cerere, sulfat de morfină (0,2 până la 0,4 mg/kg la interval de 4 până la 6 ore). Pentru durere neuropată moderată, se poate administra oral tramadol.

**Reacţii de hipersensibilitate**

Reacţiile severe asociate cu perfuzia, inclusiv sindromul de eliberare a citokinelor (CES), reacţiile anafilactice şi de hipersensibilitate pot apărea chiar dacă se utilizează premedicaţie. Apariţia unei reacţii severe asociate cu perfuzia (inclusiv CES) necesită oprirea imediată a tratamentului cu Dinutuximab Beta şi poate necesita tratament de urgenţă.

Sindromul de eliberare a citokinelor se manifestă frecvent la câteva minute până la câteva ore după iniţierea primei perfuzii şi se caracterizează prin simptome sistemice cum sunt febra, hipotensiunea arterială şi urticaria.

Reacţiile anafilactice pot apărea după câteva minute de la iniţierea primei perfuzii cu Dinutuximab Beta şi sunt asociate, de obicei, cu bronhospasm şi urticarie.

**Premedicaţie**

Trebuie administrată premedicaţie antihistaminică (de exemplu difenhidramină) prin injecţie intravenoasă, cu aproximativ 20 de minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu Dinutuximab Beta. Se recomandă ca administrarea de antihistaminice să fie repetată la interval de 4 până la 6 ore, după caz, în cursul perfuziei cu Dinutuximab Beta.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru reacţii anafilactice şi alergice, în special în cursul primului şi celui de-al doilea ciclu de tratament.

**Tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate**

Antihistaminice cu administrare intravenoasă, epinefrină (adrenalină) şi prednisolon pentru administrare intravenoasă trebuie să fie disponibile imediat lângă pat în timpul administrării Dinutuximab Beta, pentru a aborda terapeutic reacţiile alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul pentru astfel de reacţii să includă prednisolon administrat în bolus intravenos şi epinefrină administrată în bolus intravenos, la interval de 3 până la 5 minute, după caz, conform răspunsului clinic. În cazul unei reacţii de hipersensibilitate bronşică şi/sau pulmonară, se recomandă inhalaţii cu epinefrină (adrenalină) şi acestea trebuie repetate la interval de 2 ore, conform răspunsului clinic.

**Sindromul de scurgere capilară (CLS)**

Sindromul de scurgere capilară se caracterizează prin pierderea tonusului vascular şi extravazarea proteinelor plasmatice şi a plasmei în spaţiul extravascular. Sindromul de scurgere capilară apare de obicei în câteva ore de la iniţierea tratamentului, în timp ce simptomele clinice (de exemplu hipotensiune arterială, tahicardie) sunt raportate ca apărând după 2 până la 12 ore. Este necesară monitorizarea atentă a funcţiei circulatorii şi respiratorii.

**Tulburări neurologice ocular**

Pot apărea tulburări oculare, deoarece Dinutuximabul Beta se leagă de celulele nervului optic. Nu este necesară nici o modificare a dozei în cazul unei acomodări vizuale afectate, care poate fi corectată cu ajutorul ochelarilor, atât timp cât este considerată acceptabilă.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care prezintă o reacţie optică toxică de gradul 3 (de exemplu pierdere aproape totală a vederii pe scara de toxicitate). În cazul oricăror probleme oculare, pacienţii trebuie trimişi imediat la un specialist oftalmolog.

**Neuropatie periferică**

Au fost raportate recurenţe ocazionale ale neuropatiei periferice în cazul administrării de Dinutuximab Beta.

Cazurile de neuropatie motorie sau senzorială care persistă mai mult de 4 zile trebuie evaluate şi trebuie excluse cauzele non-inflamatorii, cum sunt progresia bolii, infecţiile, sindroamele metabolice şi medicaţia concomitentă.

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă orice fel de slăbiciune obiectivă, prelungită, atribuibilă administrării de Dinutuximab Beta. Pentru pacienţii cu neuropatie moderată (gradul 2) (neuropatie motorie cu sau fără neuropatie senzorială), tratamentul trebuie întrerupt şi poate fi reluat după rezolvarea simptomelor neurologice.

**Infecţii sistemice**

Este posibil ca pacienţii să fie imunocompromişi din cauza terapiilor anterioare. Pacienţii au de obicei inserat un cateter venos central in situ şi, prin urmare, prezintă risc de dezvoltare a unei infecţii sistemice.

Pacienţii nu trebuie să prezinte semne de infecţie sistemică, iar orice infecţie diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

**Toxicităţi hematologice**

A fost raportată apariţia unor toxicităţi hematologice, cum sunt eritropenia, trombocitopenia sau neutropenia, asociate cu administrarea de Dinutuximab Beta. Toxicităţile hematologice de gradul 4, care se ameliorează până la cel puţin gradul 2 sau până la valorile de referinţă până la începerea ciclului următor de tratament, nu necesită modificarea dozei.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Se recomandă monitorizarea regulată a funcţiei ficatului şi a electroliţilor.

**Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Nu poate fi exclus un risc de reducere indirectă a activităţii CYP indus de valorile mai mari de TNF-α şi IL-6 şi, prin urmare, de interacţiuni cu medicamente utilizate concomitent.

Corticosteroizi

Din cauza activităţii lor imunosupresoare, tratamentul concomitent cu corticosteroizi nu este recomandat cu 2 săptămâni înainte de primul ciclu de tratament şi până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament cu Dinutuximab Beta, cu excepţia afecţiunilor cu risc vital.

Vaccinările

Vaccinările trebuie evitate în timpul administrării de Dinutuximab Beta până la 10 săptămâni după ultimul ciclu de tratament, din cauza stimulării imunitare induse de administrarea de Dinutuximab Beta şi a riscului posibil de toxicităţi neurologice rare.

Imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a imunoglobulinelor intravenoase, deoarece acestea pot interfera cu toxicitatea celulară asociată cu Dinutuximab Beta.

**Reacţii adverse:** pot fi consultate în RCP

**PRESCRIPTORI:**

• Iniţierea şi continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţa în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic de specialitate oncologie medicală cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţa în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

• Iniţierea şi continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147 cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM***

***1. MELANOMUL MALIGN***

***I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum):***

*Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii:*

*1. Indicaţia 1 - pentru pacienţi diagnosticaţi în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienţii cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicaţie de tratament cu intenţie paleativă.*

*2. Indicaţia 2 - pentru pacienţi diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală - indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă.*

*Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:*

*A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici*

*• vârsta mai mare de 18 ani*

*• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic*

*• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală*

*• Status de performanţă ECOG 0-2\**

*• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)\*) (\*) vezi observaţia de mai jos)*

*Nivolumabum se administrează în monoterapie.*

*B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici*

*• vârsta mai mare de 18 ani*

*• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic*

*• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală*

*• Status de performanţă ECOG 0-1*

*• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere) la iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.*

*Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:*

*• vârsta mai mare de 18 ani*

*• Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)*

*• Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.*

*• Status de performanţă ECOG 0-2*

***III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicaţii***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Pacienta însărcinată sau care alăptează*

*• Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.*

*• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab\*)*

*• Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)*

*• Insuficienţa hepatică severă\*)*

*• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)*

*• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)*

*------------*

*\*) Observaţie:*

*Pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot.*

*Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicaţia curentă (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

*Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.*

***IV. Tratament***

*Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):*

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV*

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant*

*Doze, tehnică administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie paleativă:*

*Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.*

*Pentru pacienţii pentru care Nivolumab la iniţiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:*

*- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau*

*- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.*

*Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât şi în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

*Doze, tehnică administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie adjuvantă:*

*• Doza pentru indicaţia adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.*

*• În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.*

*Grupe speciale de pacienţi:*

*• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.*

*• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare*

*• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 de ani).*

*• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.*

*• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 x limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 x LSVN şi orice valoare a transaminazelor).*

*Modificarea dozei:*

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi.*

*• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.*

*• Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta (R)), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.*

*• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

*• Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după iniţierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.*

***V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicaţii):***

*• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*

*• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

***VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun***

*Cele mai frecvente reacţii adverse (>/= 10%; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupţia cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) şi greaţa (14%), creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creşterea valorii fosfatazei alcaline, creşterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).*

*Reacţii adverse frecvente (între 1% şi 10% incidenţă): infecţii ale tractului respirator superior, reacţie la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, ameţeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipaţie, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creşterea valorii lipazei, creşterea valorii amilazei, neutropenie*

*Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţă): reacţie anafilactică, hipersensibilitate, insuficienţă suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial şi abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstiţială, insuficienţă renală*

*Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun*

*• Pneumonită mediate imun*

*În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.*

*În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.*

*• Colită mediată imun*

*În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.*

*În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.*

*În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.*

*• Hepatită mediată imun*

*În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*În cazul creşterilor de grad 3 sau 4 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.*

*În cazul creşterilor de grad 2 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.*

*• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

*În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.*

*În cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon*

*În cazul creşterilor de grad 2 sau 3 ale concentraţiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.*

*• Endocrinopatii mediate imun*

*În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond. Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.*

*În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormon tiroidian, după cum este necesar.*

*În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.*

*În cazul insuficienţei suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia de substituţie fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcţiei glandelor suprarenale şi a concentraţiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie cu corticosteroid.*

*În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei hipofizare şi a concentraţiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.*

*În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituţiei cu insulină.*

*• Erupţii cutanate mediate imun*

*În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun.*

*În cazul erupţiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.*

*În cazul erupţiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupţiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.*

*• Alte reacţii adverse mediate imun*

*La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism şi sindrom miastenic. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.*

*• Reacţii legate de administrarea perfuziei*

*În studiile clinice, au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.*

*• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

*!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.*

***2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)***

***I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)***

*Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulţi.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*• Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic*

*• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Pacienta însărcinată sau care alăptează*

*Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):*

*• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic*

*• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)*

*• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)*

*• Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)*

*• Insuficienţă hepatică severă\*)*

*• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)*

*------------*

*\*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

***IV. Tratament***

*Evaluare pre-terapeutică*

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei.*

*Sunt permise excepţii justificate.*

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant*

*Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate*

*• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.*

*Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 de ani).*

*Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.*

*Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 x limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 x LSVN şi orice valoare a transaminazelor).*

*Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare*

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.*

*• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.*

*• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

*• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.*

*• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta (R)), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

*• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).*

***VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun***

*Cele mai frecvente reacţii adverse (>/= 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).*

*• Pneumonită mediată imun.*

*S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Colită mediată imun*

*Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Hepatită mediată imun*

*Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

*Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.*

*• Endocrinopatii mediate imun*

*Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.*

*• Reacţii adverse cutanate mediate imun.*

*Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului*

*• Alte reacţii adverse mediate imun.*

*La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.*

*• Reacţii legate de administrarea perfuziei*

*În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

*!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.*

***3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT***

***I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)***

*Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulţi.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*• Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)*

*• Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Pacienta însărcinată sau care alăptează*

*Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):*

*• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic*

*• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)*

*• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)*

*• Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)*

*• Insuficienţa hepatică severă\*)*

*• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)*

*------------*

*\*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

***IV. Tratament***

*Evaluare pre-terapeutică*

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.*

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant*

*Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate*

*• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.*

*• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 de ani).*

*• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.*

*• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 x limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 x LSVN şi orice valoare a transaminazelor).*

*Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare*

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.*

*• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.*

*• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

*• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.*

*• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta (R)), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

*• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).*

***VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun***

*Cele mai frecvente reacţii adverse (>/= 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).*

*• Pneumonită mediată imun*

*S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Colită mediată imun*

*Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Hepatită mediată imun*

*Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

*Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.*

*• Endocrinopatii mediate imun*

*Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.*

*• Reacţii adverse cutanate mediate imun*

*Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.*

*• Alte reacţii adverse mediate imun*

*La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.*

*• Reacţii legate de administrarea perfuziei*

*În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

*!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog*

***4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie***

***I. INDICAŢII***

*Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:***

*- pacienţi adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. TRATAMENT:***

*Tratamentul cu nivolumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.*

*Doza recomandată:*

*• 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute*

*Ajustări ale dozei:*

*• NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.*

*• Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individual*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Reacţia | Severitate | Ajustarea tratamentului |*

*| adversă | | |*

*| mediată imun | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Pneumonită | Pneumonită de grad 2 | Se întrerupe tratamentul |*

*| mediată imun | | până la remiterea |*

*| | | simptomelor, până la |*

*| | | îmbunătăţirea |*

*| | | modificărilor radiologice|*

*| | | şi până la încheierea |*

*| | | corticoterapiei |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Pneumonită de grad 3 sau | Se întrerupe permanent |*

*| | 4 | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Colită mediată| Diaree sau colită de grad| Se întrerupe tratamentul |*

*| imun | 2 şi 3 | până la remiterea |*

*| | | simptomelor şi până la |*

*| | | încheierea |*

*| | | corticoterapiei, dacă |*

*| | | aceasta a fost necesară |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Diaree sau colită de grad| Se întrerupe permanent |*

*| | 4 | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hepatită | Creştere de grad 2 a | Se întrerupe tratamentul |*

*| mediată imun | concentraţiei plasmatice | până la revenirea la |*

*| | a aspartat | nivelul iniţial al |*

*| | aminotransferazei (AST), | valorilor testelor de |*

*| | alanin aminotransferazei | laborator şi până la |*

*| | (ALT) sau bilirubinei | încheierea |*

*| | totale | corticoterapiei, dacă a |*

*| | | fost necesară |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Creştere de grad 3 sau 4 | Se întrerupe permanent |*

*| | a AST, ALT sau a | tratamentul. |*

*| | bilirubinei totale | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nefrită şi | Creştere de grad 2 sau 3 | Se întrerupe tratamentul |*

*| disfuncţie | a creatininei | până la revenirea |*

*| renală mediată| | creatininei la nivelul |*

*| imun | | iniţial şi până la |*

*| | | încheierea |*

*| | | corticoterapiei |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Creştere de grad 4 a | Se întrerupe permanent |*

*| | creatininei | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Endocrinopatii| hipotiroidism, | Se întrerupe tratamentul |*

*| mediate imun | hipertiroidism, | până la remiterea |*

*| | hipofizită, simptomatice,| simptomelor şi până la |*

*| | grad 2 sau 3 | încheierea |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| corticoterapiei (dacă a |*

*| | insuficienţă | fost necesară pentru |*

*| | suprarenaliană grad 2 | ameliorarea simptomelor |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| inflamaţiei acute). |*

*| | Diabet zaharat grad 3 | Tratamentul trebuie |*

*| | | continuat concomitent cu |*

*| | | terapia de substituţie |*

*| | | hormonală în condiţiile |*

*| | | absenţei simptomelor |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Hipotiroidism grad 4 | Se întrerupe permanent |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| tratamentul |*

*| | Hipertiroidism grad 4 | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | Hipofizită grad 4 | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | insuficienţă | |*

*| | suprarenaliană grad 3 sau| |*

*| | 4 | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | Diabet zaharat grad 4 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Erupţii | Rash cutanat grad 3 | Se întrerupe tratamentul |*

*| cutanate |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| până la remiterea |*

*| mediate imun | Rash cutanat grad 4 | simptomelor |*

*| | | şi până la încheierea |*

*| | | corticoterapiei |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Sindrom Stevens-Johnson | Se întrerupe permanent |*

*| | (SJS) sau epidermoliză | tratamentul |*

*| | necrotică toxică (TEN) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte reacţii | Grad 3 (prima apariţie) | Se întrerupe tratamentul |*

*| adverse | | până la remiterea |*

*| mediate imun | | simptomelor |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Miocardită grad 3 | Se întrerupe permanent |*

*| | | tratamentul |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Grad 4 sau grad 3 | Se întrerupe permanent |*

*| | recurent; persistenţa | tratamentul |*

*| | grad 2 sau 3 în pofida | |*

*| | ajustării tratamentului; | |*

*| | imposibilitatea reducerii| |*

*| | dozei de corticosteroid | |*

*| | la 10 mg de prednison sau| |*

*| | echivalent pe zi. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).*

*• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.*

*• În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.*

*• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

*• Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.*

*• La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.*

*Mod de administrare:*

*• Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.*

*• NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.*

*• Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 µm.*

*• Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentraţie minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.*

*• Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).*

*Durata tratamentului:*

*Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:***

*• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:*

*- Examen clinic*

*- Hemoleucograma*

*- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni*

*- Examene imagistice*

*• În timpul şi după terminarea tratamentului:*

*- Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.*

*- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.*

***VI. REACŢII ADVERSE:***

*a. Reacţii adverse mediate imun:*

*În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.*

*• Pneumonită mediată imun.*

*S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Colită mediată imun.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Hepatită mediată imun.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.*

*• Endocrinopatii mediate imun.*

*În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat şi cetoacidoză diabetică.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice).*

*Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond.*

*Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.*

*• Erupţii cutanate mediate imun.*

*Trebuie manifestată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.*

*• Alte reacţii adverse mediate imun: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita şi rabdomioliza).*

*b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.*

*• În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.*

*• Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.*

***VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:***

*• S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.*

*• Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.*

*• Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.*

*• La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.*

*• Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.*

*• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.*

*• Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.*

***VIII. PRESCRIPTORI:***

*Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.*

***5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE***

***I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)***

*Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe), se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*• Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic*

*• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Pacienta însărcinată sau care alăptează*

*Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):*

*• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic*

*• Pacienţii cu carcinom nazofaringian - pot beneficia de nivolumab după eşecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), dacă medicul curant apreciază că beneficiile depăşesc riscurile asociate cu o condiţie care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluşi la înrolarea în trial clinic pacienţii cu carcinom nazofaringian)*

*• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)*

*• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)*

*• Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)*

*• Insuficienţa hepatică severă\*)*

*• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)*

*------------*

*\*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenţa după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

***IV. Tratament***

*Evaluare pre-terapeutică*

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.*

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant*

*Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate*

*• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.*

*• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 de ani).*

*• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.*

*• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 x limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 x LSVN şi orice valoare a transaminazelor).*

*Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare*

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.*

*• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.*

*• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

*• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.*

*• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta (R)), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.*

*• Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

*• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).*

***VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun***

*Cele mai frecvente reacţii adverse (>/= 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).*

*• Pneumonită mediată imun*

*S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Colită mediată imun*

*Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Hepatită mediată imun*

*Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

*Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.*

*• Endocrinopatii mediate imun*

*Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.*

*• Reacţii adverse cutanate mediate imun*

*Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului*

*• Alte reacţii adverse mediate imun*

*La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.*

*• Reacţii legate de administrarea perfuziei*

*În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

*!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.*

***6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCŢIUNE ESO-GASTRICĂ - tratament adjuvant pentru boala reziduală patologică după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie şi intervenţie chirurgicală***

***I. Indicaţii***

*Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncţiune eso-gastrică, la pacienţii adulţi care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pentru această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*• Pacienţi cu vârsta cel puţin 18 ani,*

*• Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncţiunii eso-gastrice sau esofagian*

*• Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenţie chirurgicală radicală (rezecţie completă).*

*•* ***Stadiul II definit prin:***

*- IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;*

*- IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.*

*-* ***Stadiu III definit prin:***

*- IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0*

*- IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0*

*- IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0*

*•* ***Categoriile T şi N fiind definite astfel:***

*- T1 tumora limitată la mucoasa şi submucoasa stomacului.*

*- T1a tumora limitată la mucoasa gastrică*

*- T1b tumora invadează submucoasa*

*- T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului*

*- T3 tumora invadează seroasa stomacului*

*- T4 tumora a depăşit seroasa stomacului şi este împărţită în T4a şi T4b:*

*- T4a tumora a depăşit seroasa stomacului*

*- T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.*

*- N0 nu există ganglioni limfatici invadaţi.*

*- N1 - 1 - 2 ganglioni limfatici regionali invadaţi.*

*- N2 - 3 - 6 ganglioni limfatici regionali invadaţi.*

*- N3 este împărţit în N3a şi N3b:*

*- N3a - 7 - 15 ganglioni limfatici regionali invadaţi.*

*- N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadaţi.*

*•* ***Ganglioni regionali pentru stomac*** *sunt considerate următoarele staţii ganglionare:*

*-* ***Inferior (dreapta) gastrici****,*

*- Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric şi infrapiloric), Pancreatico-duodenali*

*-* ***Splenici***

*- Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici*

*-* ***Superior (stânga) gastric***

*- Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni*

*-* ***Perigastric, NOS***

*-* ***Celiaci***

*-* ***Hepatici***

*•* ***Ganglioni regionali pentru esofagul inferior*** *sunt considerate următoarele staţii ganglionare:*

*Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică*

*• Pacienţii eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic - clinic şi imagistic, loco-regional şi la distanţă şi:*

*- Intervenţie chirurgicală radicală - rezecţie R0: minim 1 mm de marginile de rezecţie proximală, distală sau circumferenţială.*

*- Boală patologică reziduală (absenţa unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii şi a ganglionilor limfatici cel puţin ypT1 şi/sau ypN1 în piesele de rezecţie*

*• Scor de performanţă ECOG de 0 sau 1*

*• Intervenţia chirurgicală (rezecţie completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de iniţierea tratamentului adjuvant cu nivolaumab*

***III. Criterii de excludere***

*• Pacienta care este însărcinată sau care alăptează*

*•* ***Contraindicaţii:*** *Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*•* ***Contraindicaţii relative*** *(nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):*

*1. Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)*

*2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)*

*3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)*

*4. Insuficienţa hepatică severă\*)*

*5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)*

*Pacienţii cu scor iniţial de performanţă ECOG >/= 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenţia chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometastatică), boală autoimună activă sau afecţiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus - punctele 1 - 5) au fost excluşi din studiul clinic de înregistrare pentru această indicaţie. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

***IV. Tratament***

*Evaluare pre-terapeutică*

*• Evaluare clinică, imagistică şi endoscopică pentru certificarea stadiului afecţiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică şi endoscopică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absenţa semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 - 8 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.*

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant*

*Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate*

*• Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (şi secvenţialitate):*

*- Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos,* ***pentru primele 16 săptămâni****, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.*

*- Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni*

*• Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg*

*• Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicaţie, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absenţa recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).*

*• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare*

*• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 de ani).*

*• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.*

*• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 x limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 x LSVN şi orice valoare a transaminazelor).*

*Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare*

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.*

*• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.*

*• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

*• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.*

*• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta (R)), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare pentru reacţia hepatitică, etc.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12 - 16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.*

*• Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

*• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).*

***VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun***

*Cele mai frecvente reacţii adverse (>/= 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).*

*• Pneumonită mediată imun*

*S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Colită mediată imun*

*Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Hepatită mediată imun*

*Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.*

*• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

*Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.*

*• Endocrinopatii mediate imun*

*Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.*

*• Reacţii adverse cutanate mediate imun*

*Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului*

*• Alte reacţii adverse mediate imun*

*La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.*

*• Reacţii legate de administrarea perfuziei*

*În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.*

*• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.*

*• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM***

***1. CANCERUL PULMONAR***

***I. Indicaţii***

*1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) >/= 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR şi ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).*

*2. În asociere cu pemetrexed şi chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.*

*3. În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.*

*Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

***II. Criterii de includere:***

*•* ***în monoterapie:*** *carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic şi PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporţional (STP) >/= 50% confirmat, efectuat printr-o testare validată*

*•* ***În asociere cu Pemetrexed şi chimioterapie pe bază de săruri de platină*** *(Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non epidermoid metastatic, în absenţa mutaţiilor EGFR sau ALK şi independent de scorul PD-L1.*

*- Pacienţii aflaţi în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu* ***expresia PDL 1 >/= 50%****, sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât şi pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparaţie directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferenţe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacităţii).*

*- Alegerea tratamentului la aceşti pacienţi trebuie să fie ghidată de profilul de siguranţă, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia*

*•* ***În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel****, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1*

*• Vârsta peste 18 ani*

*• Indice al statusului de performanţă ECOG 0 - 2*

*• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• sarcină şi alăptare*

*• mutaţii prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR şi ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).*

*•* ***În cazul următoarelor situaţii:*** *metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active,* ***după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IV*

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***Doza:***

*•* ***Doza recomandată de pembrolizumab*** *la adulţi este fie de* ***200 mg la interval de 3 săptămâni****, fie de* ***400 mg la interval de 6 săptămâni****, administrată sub forma unei* ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute****, atât în monoterapie, cât şi în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.*

*•* ***Protocoalele de chimioterapie*** *asociate* ***(pemetrexed + sare de platină sau paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin)*** *sunt cele standard* ***(ca doze şi ritm de administrare)***

*Pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală).* ***La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii****. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

***Modificarea dozei:***

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab* ***poate fi amânată*** *şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.*

*• Administrarea pembrolizumab* ***poate fi reluată*** *în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad </= 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*• Administrarea pembrolizumab trebuie* ***întreruptă definitiv*** *în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

*•* ***Insuficienţă renală***

*Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.*

*•* ***Insuficienţă hepatică***

*Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*

*• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun***

*• Consideraţii generale*

*Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacţii adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacţiile adverse severe, s-au remis după iniţierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacţiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.*

*Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile şi gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susţinere. Reacţiile adverse mediate imun au apărut şi după ultima doză de pembrolizumab. Reacţiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.*

*În cazul în care se suspectează apariţia de reacţii adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă şi trebuie administraţi corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul </= 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei şi continuată timp de cel puţin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.*

*Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată, dacă reacţia adversă revine la gradul </= 1 iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun cu toxicitate de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituţie hormonală.*

*• Pneumonită mediată imun*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de gradul >/= 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.*

*• Colită mediată imun*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad >/= 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariţiei colitei de grad 2 sau 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în consideraţie riscul potenţial de perforaţie gastro-intestinală.*

*• Hepatită mediată imun*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a simptomelor de hepatită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi: doză iniţială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1 - 2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad >/= 3) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcţie de severitatea creşterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.*

*• Nefrită mediată imun*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncţie renală. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad >/= 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcţie de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.*

*• Endocrinopatii mediate imun*

*La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism şi hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituţie hormonală pe termen lung. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism şi insuficienţă secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienţei corticosuprarenaliene secundare trebuie administraţi corticosteroizi iar în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală. În cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituţie hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituţie corespunzător. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obţinerea controlului metabolic. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab şi fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad >/= 3, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad </= 1. Dacă este necesar, la pacienţii cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituţie hormonală corespunzător.*

*• Alte reacţii adverse mediate imun*

*Următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe şi letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică şi crize convulsive parţiale apărute la pacienţii cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.*

*• Reacţii asociate administrării intravenoase*

*În cazul reacţiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice, ca premedicaţie. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*•* ***Progresia obiectivă a bolii*** *(examene imagistice şi clinice)* ***în absenţa beneficiului clinic****. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

*• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul* ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** *cât şi în cazul* ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** *- pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

*•* ***Decizia medicului*** *sau* ***a pacientului***

***VIII. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

***2. MELANOM MALIGN***

***I. Indicaţii:***

*Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii şi la adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste într-o situaţie:*

***Indicaţia 1*** *- monoterapie pentru tratamentul adulţilor şi adolescenţilor cu vârsta de 12 ani şi peste, cu melanom avansat (nerezecabil şi metastatic)*

***Indicaţia 2*** *- monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom stadiul III şi extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecţie completă.*

*Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere:***

***Pentru indicaţia 1:***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 12 ani*

*• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic*

*• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală*

*• Status de performanţă ECOG 0 - 2\*) (\* vezi observaţia de mai jos)*

*• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)\* (\* vezi observaţia de mai jos)*

*• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)*

***Pentru indicaţia 2*** *- (pacienţi cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):*

*• Vârsta mai mare de 18 ani*

*• Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)*

*• Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab*

*• Status de performanţă ECOG 0 - 2*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Sarcină şi alăptare*

*• Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).*

*•* ***În cazul următoarelor situaţii:*** *metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active,* ***după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicaţii):***

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare clinică şi imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecţiunii şi încadrarea într-una dintre indicaţii)*

*• Evaluare biologică - care va conţine analizele recomandate de către medicul curant (în funcţie de starea pacientului şi de posibilele co-morbidităţi existente)*

***Doză şi mod de administrare:***

***Doza recomandată*** *pentru pacienţii adulţi este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni* ***SAU*** *în doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.*

***Doza recomandată*** *în monoterapie la pacienţii adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste cu melanom, este de 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.*

*Pentru* ***indicaţia 1****, pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab* ***până la progresia bolii*** *sau* ***până la apariţia toxicităţii inacceptabile****.*

*S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral - "falsă progresie"). La pacienţii stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt - 4 - 12 săptămâni, în funcţie de posibilităţile tehnice locale şi de evoluţia clinică a pacientului).*

*Pentru* ***indicaţia 2*** *(tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat* ***până la recurenţa bolii*** *sau* ***până la apariţia toxicităţii inacceptabile*** *sau* ***pentru o durată de până la un an****.*

*Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab. După iniţierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizaţi corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.*

***Modificarea dozei:***

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab* ***poate fi amânată*** *şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.*

*• Administrarea pembrolizumab* ***poate fi reluată*** *în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad </= 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*• Administrarea pembrolizumab trebuie* ***întreruptă definitiv*** *în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

***Insuficienţă renală***

*Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic, în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi, respectiv, la cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică*

*moderată sau severă.*

***V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicaţii):***

*• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*

*• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*•* ***Progresia obiectivă a bolii*** *(examene imagistice şi clinice)* ***în absenţa beneficiului clinic****. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

*• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul* ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** *cât şi în cazul* ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** *- pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

*• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (****indicaţia 2****)* ***se va opri după 12 luni****, în absenţa progresiei bolii sau a toxicităţii inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).*

*•* ***Decizia medicului*** *sau* ***a pacientului***

***VII. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulţi.*

*Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste.*

***3. CARCINOAME UROTELIALE***

***I. Indicaţie***

*Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). Observaţie: se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizările la nivelul bazinetului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).*

***II. Criterii de includere:***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*• Carcinom urotelial avansat local şi/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic şi tratat anterior pentru această indicaţie, cu un regim pe bază de săruri de platină*

*• Sunt eligibili pacienţi care beneficiază/au beneficiat de chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă cu un regim pe bază de săruri de platină şi care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.*

*• Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală*

*• Status de performanţă ECOG 0 - 2*

*• Este permisă prezenţa* ***metastazelor cerebrale****, cu condiţia ca acestea să fie* ***tratate şi stabile****, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)*

*• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Sarcină şi alăptare*

*•* ***În cazul următoarelor situaţii:*** *metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active,* ***după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*- Confirmarea histologică a diagnosticului*

*- Evaluare clinică şi imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecţiunii)*

*- Evaluare biologică - care va conţine analizele recomandate de către medicul curant (în funcţie de starea pacientului şi de posibilele co-morbidităţi existente)*

***Doză şi mod de administrare:***

*Doza recomandată de pembrolizumab la adulţi este fie de* ***200 mg la interval de 3 săptămâni****, fie de* ***400 mg la interval de 6 săptămâni****, administrată sub forma unei* ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute****.*

***Durata tratamentului:***

*Pacienţilor trebuie să li se administreze pembrolizumab până la* ***progresia bolii*** *sau până la* ***apariţia toxicităţii inacceptabile****. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic cu dovezi iniţiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după iniţierea administrării pembrolizumab pot fi utilizaţi corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun*

***Modificarea dozei:***

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab* ***poate fi amânată*** *şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.*

*• Administrarea pembrolizumab* ***poate fi reluată*** *în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad </= 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*• Administrarea pembrolizumab trebuie* ***întreruptă definitiv*** *în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

***Insuficienţa renală***

*Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară/moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.*

***Insuficienţa hepatică***

*Nu au fost diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată/severă.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*

*• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*•* ***Progresia obiectivă a bolii*** *(examene imagistice şi clinice)* ***în absenţa beneficiului clinic****. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

*• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul* ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** *cât şi în cazul* ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** *- pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

*•* ***Decizia medicului*** *sau* ***a pacientului***

***VII. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

***4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)***

***I. Indicaţii:***

*Tratamentul pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 3 ani şi peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eşec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opţiune de tratament-monoterapie.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere în tratament:***

*- vârsta peste 3 ani*

*- pacienţi cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar:*

*• la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eşuat*

*sau*

*• care nu sunt eligibili pentru transplant în condiţiile eşecului tratamentului la puţin două linii de tratament anterioare\*)*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "la puţin două linii de tratament anterioare" nu este corectă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 24 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023.*

**#M12**

***III. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. Tratament:***

*Tratamentul cu pembrolizumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.*

***Doza recomandată***

*a) Pacienţi adulţi*

*• 200 mg la interval de 3 săptămâni* ***sau***

*• 400 mg la interval de 6 săptămâni*

*administrată sub forma unei* ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute****.*

*b) Copii şi adolescenţi cu vârsta de 3 ani şi peste*

*• 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute*

*c) Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).*

*d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.*

***Durata tratamentului***

*Pacienţilor trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

***Modificarea dozei***

*- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.*

*- poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:*

***Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Reacţii adverse****|* ***Severitate*** *|* ***Modificarea tratamentului*** *|*

*|****mediate imun*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Pneumonită | Gradul 2 | Se amână administrarea |*

*| | | dozei până când reacţiile |*

*| | | adverse se ameliorează la |*

*| | | gradele 0 - 1\*) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradele 3 sau 4 sau | Se întrerupe definitiv |*

*| | recurenţă de gradul 2 | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Colită | Gradele 2 sau 3 | Se amână administrarea |*

*| | | dozei până când reacţiile |*

*| | | adverse se ameliorează la |*

*| | | gradele 0 - 1\*) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul 4 sau recurenţă | Se întrerupe definitiv |*

*| | de gradul 3 | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nefrită | Gradul 2 cu valori | Se amână administrarea |*

*| | creatinina > 1,5 până la| dozei până când reacţiile |*

*| | </= 3 ori limita | adverse se ameliorează la |*

*| | superioară a valorilor | gradele 0 - 1\*) |*

*| | normale (LSVN) | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul >/= 3 cu valori | Se întrerupe definitiv |*

*| | creatinina > 3 ori LSVN | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Endocrinopatii| Insuficienţă suprarenală| Se amână tratamentul până |*

*| | grad 2 | când este controlat prin |*

*| | Hipofizită | substituţie hormonală |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Insuficienţă suprarenală| Se amână administrarea |*

*| | grad 3 sau 4 | dozei până când reacţiile |*

*| | Hipofizită simptomatică | adverse se ameliorează la |*

*| | Diabet zaharat de tip 1 | gradele 0 - 1\*) |*

*| | asociat cu hiperglicemie| Pentru pacienţii cu |*

*| | de gradul >/= 3 (glucoză| endocrinopatie de gradul 3|*

*| | > 250 mg/dl sau > 13,9 | sau gradul 4 care s-a |*

*| | mmol/l) sau asociată cu | ameliorat până la gradul 2|*

*| | cetoacidoză | sau mai puţin şi care este|*

*| | Hipertiroidism de grad | controlată cu tratament de|*

*| | >/= 3 | substituţie hormonală, |*

*| | | dacă este indicat, |*

*| | | continuarea administrării |*

*| | | pembrolizumab poate fi |*

*| | | luată în considerare, după|*

*| | | întreruperea treptată a |*

*| | | corticoterapiei în cazul |*

*| | | în care este necesar. În |*

*| | | caz contrar, tratamentul |*

*| | | trebuie întrerupt |*

*| | | definitiv. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Hipotiroidism | Hipotiroidismul poate fi |*

*| | | gestionat prin tratament |*

*| | | de substituţie hormonală, |*

*| | | fără a fi necesară |*

*| | | întreruperea |*

*| | | tratamentului. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hepatită | Gradul 2 cu valori ale | Se amână administrarea |*

*| | aspartat | dozei până când reacţiile |*

*| | aminotransferazei (AST) | adverse se ameliorează la |*

*| | sau alanin | gradele 0 - 1\*) |*

*| | aminotransferazei (ALT) | |*

*| | > 3 până la de 5 ori | |*

*| | LSVN sau ale bilirubinei| |*

*| | totale > 1,5 până la de | |*

*| | 3 ori LSVN | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul >/= 3 cu valori | Se întrerupe definitiv |*

*| | ale AST sau ALT > 5 ori | tratamentul |*

*| | LSVN sau ale bilirubinei| |*

*| | totale > 3 ori LSVN | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | În cazul metastazelor | Se întrerupe definitiv |*

*| | hepatice cu creşteri de | tratamentul |*

*| | gradul 2 ale valorilor | |*

*| | iniţiale ale AST sau | |*

*| | ALT, hepatită cu | |*

*| | creşteri ale AST sau ALT| |*

*| | >/= 50% şi durata >/= 1 | |*

*| | săptămână | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reacţii | Gradul 3, sau sindrom | Se amână administrarea |*

*| cutanate | Stevens-Johnson (SSJ) | dozei până când reacţiile |*

*| | sau necroliză epidermică| adverse se ameliorează la |*

*| | toxică (NET) suspectate | gradele 0 - 1\*) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul 4, sau SSJ sau | Se întrerupe definitiv |*

*| | NET confirmate | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Alte reacţii*** *| În funcţie de | Se amână administrarea |*

*|* ***adverse*** *| severitatea şi tipul | dozei până când reacţiile |*

*|* ***mediate imun*** *| reacţiei (gradul 2 sau | adverse se ameliorează la |*

*| | gradul 3) | gradele 0 - 1\*) |*

*| | Miocardită gradele 3 sau| Se întrerupe definitiv |*

*| | 4 | tratamentul |*

*| | Encefalită gradele 3 sau| |*

*| | 4 | |*

*| | Sindrom Guillain-Barré | |*

*| | gradele 3 sau 4 | |*

*| | Gradul 4 sau recurenţă | Se întrerupe definitiv |*

*| | de gradul 3 | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Reacţii*** *| Gradele 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv |*

*|* ***adverse*** *| | tratamentul |*

*|* ***asociate*** *| | |*

*|* ***administrării*** *| | |*

*|* ***în perfuzie*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).*

*• Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0 - 1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.*

*Siguranţa reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienţii care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.*

*Cu excepţia cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.*

*La pacienţii cu LHc, în cazul toxicităţii hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:*

*- Examen clinic*

*- Hemoleucogramă*

*- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni*

*- Examene imagistice*

*• În timpul şi după terminarea tratamentului:*

*- Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumab.*

*- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.*

***VI. Reacţii adverse:***

***Reacţii adverse mediate imun:***

*- majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile şi gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susţinere*

*- pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem*

*- în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.*

*- în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.*

*- după ameliorarea până la gradul </= 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.*

*- la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.*

*- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacţia adversă rămâne la gradul </= 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun, şi în cazul oricărei reacţii adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituţie hormonală.*

*•* ***Pneumonită mediată imun.***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.*

*Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze.*

*Pentru evenimente de gradul >/= 2 trebuie administraţi corticosteroizi (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.*

*•* ***Colită mediată imun.***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze.*

*Pentru evenimente de gradul >/= 2 trebuie administraţi corticosteroizi (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).*

*Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariţiei colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenţei de gradul 3.*

*Trebuie luat în considerare riscul potenţial de perforaţie gastro-intestinală.*

*•* ***Hepatită mediată imun.***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică)*

*Trebuie excluse alte cauze.*

*Trebuie administraţi corticosteroizi: doză iniţială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1 - 2 mg/kg şi zi (pentru evenimente de grad >/= 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor şi, în funcţie de severitatea creşterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.*

*•* ***Nefrită mediată imun.***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncţie renală.*

*Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad >/= 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg şi zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) şi, în funcţie de severitatea creşterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.*

*•* ***Endocrinopatii mediate imun.***

*La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficienţă suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism şi hipertiroidism.*

*În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituţie hormonală pe termen lung.*

***- insuficienţă suprarenală (primară şi secundară); hipofizită.***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală şi hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.*

*Pentru tratamentul insuficienţei suprarenale trebuie administraţi corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală.*

*În cazul insuficienţei suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituţie hormonală.*

*Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienţei suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.*

*Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.*

*Funcţia hipofizară şi valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituţie corespunzător.*

***- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat.*

*Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.*

*Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul >/= 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.*

***- tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism şi tiroidită.***

*Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).*

*Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie fără întreruperea tratamentului şi fără utilizarea corticosteroizilor.*

*Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.*

*În cazurile de hipertiroidism de gradul >/= 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad </= 1.*

*Funcţia tiroidiană şi valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituţie hormonală corespunzător.*

*Dacă este necesar, la pacienţii cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.*

*În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.*

*•* ***Reacţii adverse cutanate mediate imun.***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe şi trebuie excluse alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacţiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul </= 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacţiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administraţi corticosteroizi.*

*În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament.*

*În cazul în care se confirmă apariţia SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.*

*Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.*

*•* ***Alte reacţii adverse mediate imun:*** *uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză şi encefalită.*

*În funcţie de gradul de severitate şi tipul reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 şi trebuie administraţi corticosteroizi.*

*Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă se ameliorează la gradul </= 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.*

*În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.*

*•* ***Reacţii adverse legate de transplant***

***Complicaţii ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)***

*a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab*

*Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) şi boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienţii cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.*

*Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potenţiale ale TCSH şi a riscului posibil crescut de complicaţii asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.*

*b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab*

*La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariţia BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.*

*Pacienţii care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariţie a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.*

*La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariţie a BGcG.*

*• Pentru subiecţii cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienţii care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eşecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.*

*După o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi în condiţiile unei conduite medicale adecvate.*

*•* ***Reacţii legate de administrarea perfuziei.***

*La pacienţii cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacţii adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.*

*În cazul reacţiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.*

*Pacienţii cu reacţii adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice ca premedicaţie.*

***VII. Atenţionări şi precauţii:***

*• Trebuie evitată utilizarea de* ***corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare*** *înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab.*

*Cu toate acestea, după iniţierea administrării pembrolizumab pot fi utilizaţi corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.*

*De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizaţi ca premedicaţie, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică şi/sau pentru a atenua reacţiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.*

*•* ***Femeile cu potenţial fertil*** *trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.*

*•* ***Sarcina.*** *Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potenţialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.*

*•* ***Alăptarea.*** *Nu se cunoaşte dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretaţi în laptele uman, riscul pentru nou-născuţi/sugari nu poate fi exclus.*

*Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

*•* ***Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***

*Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. La unii pacienţi, s-a raportat apariţia ameţelii şi fatigabilităţii după administrarea Pembrolizumab.*

***VIII. Prescriptori:***

*Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.*

***5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI***

***I. Indicaţie***

*Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină şi 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, Combined positive score) >/= 1.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc.) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*• Diagnostic histopatologic de* ***carcinom scuamos****, cu* ***localizare în sfera ORL*** *(cap şi gât),* ***recurent/metastazat****, netratat anterior pentru această indicaţie (****linia 1 pentru boala metastazată*** *sau* ***pentru boala recurentă după terapie multi-modală iniţială*** *- chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).*

*• Expresie tumorală* ***PD-L1*** *cu un* ***CPS >/= 1****.*

*• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Sarcină şi alăptare*

*•* ***În cazul următoarelor situaţii:*** *metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active,* ***după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei (sunt permise excepţii justificate).*

*• Confirmarea histologică a diagnosticului*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***Doza***

***Doza recomandată*** *de pembrolizumab la adulţi este fie de* ***200 mg la interval de 3 săptămâni****, fie de* ***400 mg la interval de 6 săptămâni****, administrată sub forma unei* ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.***

***Protocoalele de chimioterapie asociate*** *- chimioterapia pe bază de săruri de platină şi 5-fluorouracil (5-FU)* ***sunt cele standard*** *(ca doze şi ritm de administrare).*

*Pembrolizumab va fi administrat până la* ***progresia bolii*** *sau până la* ***apariţia toxicităţii inacceptabile****. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

***Modificarea dozei:***

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab* ***poate fi amânată*** *şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.*

*• Administrarea pembrolizumab* ***poate fi reluată*** *în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad </= 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*• Administrarea pembrolizumab trebuie* ***întreruptă definitiv*** *în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

***Insuficienţă renală***

*Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8 - 12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.*

*• Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.*

*• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*•* ***Progresia obiectivă a bolii*** *(examene imagistice şi clinice)* ***în absenţa beneficiului clinic****. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

*• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul* ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** *cât şi în cazul* ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** *- pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

*•* ***Decizia medicului*** *sau* ***a pacientului***

***VII. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 149 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM***

***I. INDICAŢII:*** *leucemie acută limfoblastică (LAL)*

***II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:***

*- Copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.*

*- Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare*

*- Pacienţii adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament*

*- Pacienţi adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%*

***III. CONTRAINDICAŢII:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Alăptare (în timpul şi cel puţin 48 ore după încheierea tratamentului)*

***IV. TRATAMENT***

*- Tratamentul se iniţiază sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice*

*- La iniţierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 9 zile în cazul ciclului 1 şi pentru cel puţin primele 2 zile din ciclul al 2-lea*

*- La iniţierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 3 zile în cazul ciclului 1 şi primele 2 zile ale ciclurilor următoare*

*- Pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puţin în primele 3 zile ale ciclului.*

*- La pacienţii cu antecedente/prezenţa unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabileşte pe baza toleranţei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudenţă deoarece s-au înregistrat cazuri de apariţie tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu*

*- Pentru toate ciclurile subsecvente la iniţiere şi reiniţiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experienţă/spitalizare*

***Doze şi mod de administrare:***

*• LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată*

*- Pacienţii pot primi 2 cicluri de tratament*

*- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă*

*- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)*

*- Pacienţii care au obţinut o remisiune completă (RC/RCh\*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare*

*• RC (remisiune completă): </= 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc şi neutrofile > 1.000/mmc)*

*• RCh\*) (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială): </= 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare parţială a numărătorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc şi neutrofile > 500/mmc)*

*- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului*

*Doza recomandată este în funcţie de greutatea pacientului:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutate | Ciclul 1 | Ciclurile ulterioare|*

*| corporală |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| pacient | Zilele | Zilele | Zilele | Zilele | Zilele |*

*| | 1 - 7 | 8 - 28 | 29 - 42 | 1 - 28 | 29 - 42 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Mai mare de | 9 mcg/zi | 28 mcg/zi| Interval | 28 mcg/zi| Interval |*

*| sau egală cu| în | în | de 14 | în | de 14 |*

*| 45 kg (doză | perfuzie | perfuzie | zile fără| perfuzie | zile fără|*

*| fixă) | continuă | continuă | tratament| continuă | tratament|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| Mai mică de | 5 mcg/ | 15 mcg/ | | 15 mcg/ | |*

*| 45 kg (doză | m2/zi în| m2/zi în| | m2/zi în| |*

*| bazată pe | perfuzie | perfuzie | | perfuzie | |*

*| SC) | continuă | continuă | | continuă | |*

*| | (a nu se | (a nu se | | (a nu se | |*

*| | depăşi 9 | depăşi 28| | depăşi 28| |*

*| | mcg/zi) | mcg/zi) | | mcg/zi) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă*

*- MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10-4. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite*

*- Pacienţii trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducţie urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare*

*- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă*

*- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)*

*- Majoritatea pacienţilor răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire hematologică şi/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului şi a riscurilor potenţiale asociate.*

*Doza recomandată (la pacienţii cu o greutate corporală de minim 45 kg) este în funcţie de greutatea pacientului:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Ciclul(ri) de tratament |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Inducţie Ciclul 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Zilele 1 - 28 | Zilele 29 - 42 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 28 mcg/zi | Interval de 14 zile fără tratament |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Consolidare ciclurile 2 - 4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Zilele 1 - 28 | Zilele 29 - 42 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 28 mcg/zi | Interval de 14 zile fără tratament |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut*

*- Pacienţilor copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomab după inducţie şi 2 cure de chimioterapie de consolidare. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Un ciclu de | Greutatea pacienţilor | Greutatea pacienţilor mai |*

*| consolidare | mai mare de sau egală | mică de 45 kg (doză bazată |*

*| | cu 45 kg (doză fixă) | pe SC) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Zilele 1 - 28| 28 mcg/zi | 15 mcg/m2/zi |*

*| | | (a nu se depăşi 28 mcg/zi) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:*

*- La adulţi LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea iniţierii fiecărui ciclu terapeutic*

*- La copii şi adolescenţi: 10 mg/m2 dexametazonă (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m2 dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).*

*- La adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă: 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomab*

*- Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic*

*- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea şi în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central*

*• Tratamentul pre-faza pentru pacienţii cu masă tumorală mare (blasti leucemici >/= 50 în măduva osoasă sau > 15.000/mmc în sângele periferic):*

*- Dexametazonă (a nu se depăşi 24 mg/zi)*

*• Ajustarea dozelor*

*- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariţiei unor toxicităţi severe (grad 3) sau ameninţătoare de viaţă (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor enzimelor hepatice şi oricare alte toxicităţi relevante clinic.*

*- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depăşeşte 7 zile, se continuă acelaşi ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte şi după întreruperea tratamentului*

*- Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou*

*- Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatomomab (excepţie cazurile descrise în tabel)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Toxicitate | Grad\*) | Recomandare pentru | Recomandare pentru |*

*| | | pacienţi cu greutatea | pacienţi cu |*

*| | | >/= 45 kg | greutatea < 45 kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sindromul | Grad 3 | Se întrerupe | Se întrerupe |*

*| de | | Blinatumomab până la | Blinatumomab până la|*

*| eliberare | | rezolvare şi se | rezolvare şi se |*

*| de citokine| | reîncepe cu 9 mcg/zi; | reîncepe cu 5 mcg/ |*

*| Sindromul | | se escaladează la 28 | m2/zi; se |*

*| de liză | | mcg/zi după 7 zile | escaladează la 15 |*

*| tumorală | | dacă toxicitatea nu | mcg/m2/zi după 7 |*

*| | | reapare | zile dacă |*

*| | | | toxicitatea nu |*

*| | | | reapare |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Grad 4 | Se întrerupe permanent| Se întrerupe |*

*| | | tratamentul | permanent |*

*| | | | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Toxicitate | Convulsii| Se întrerupe permanent| Se întrerupe |*

*| neurologică| | tratamentul dacă apare| permanent |*

*| | | mai mult de o | tratamentul dacă |*

*| | | convulsie. | apare mai mult de o |*

*| | | | convulsie. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Grad 3 | Se întrerupe până la | Se întrerupe până la|*

*| | | nu mai mult de grad 1 | nu mai mult de grad |*

*| | | (uşor) şi pentru cel | 1 (uşor) şi pentru |*

*| | | puţin 3 zile apoi se | cel puţin 3 zile |*

*| | | reîncepe cu 9 mcg/zi; | apoi se reîncepe cu |*

*| | | se escaladează la 28 | 5 mcg/m2/zi; se |*

*| | | mcg/zi după 7 zile | escaladează la 15 |*

*| | | dacă toxicitatea nu | mcg/m2/zi după 7 |*

*| | | reapare. Pentru | zile dacă |*

*| | | reiniţiere, se | toxicitatea nu |*

*| | | administrează | reapare. Dacă |*

*| | | premedicaţie cu 24 mg | toxicitatea apare la|*

*| | | dexametazonă; apoi se | 5 mcg/m2/zi, sau |*

*| | | reduce treptat | dacă rezolvarea |*

*| | | dexametazona în 4 | toxicităţii durează |*

*| | | zile. Dacă toxicitatea| mai mult de 7 zile, |*

*| | | apare la 9 mcg/zi, sau| se întrerupe |*

*| | | dacă rezolvarea | permanent |*

*| | | toxicităţii durează | tratamentul |*

*| | | mai mult de 7 zile, se| |*

*| | | întrerupe permanent | |*

*| | | tratamentul | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Grad 4 | Se întrerupe permanent| Se întrerupe |*

*| | | tratamentul | permanent |*

*| | | | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creşterea | Grad 3 | Dacă sunt relevante | Dacă sunt relevante |*

*| valorilor | | clinic, se întrerupe | clinic, se întrerupe|*

*| enzimelor | | tratamentul cu până la| tratamentul cu până |*

*| hepatice | | nu mai mult de grad 1 | la nu mai mult de |*

*| | | (uşor) apoi se | grad 1 (uşor) apoi |*

*| | | reîncepe cu 9 mcg/zi. | se reîncepe cu 5 |*

*| | | Se escaladează la 28 | mcg/m2/zi. Se |*

*| | | mcg/zi după 7 zile | escaladează la 15 |*

*| | | dacă toxicitatea nu | mcg/m2/zi după 7 |*

*| | | reapare. | zile dacă |*

*| | | | toxicitatea nu |*

*| | | | reapare. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Grad 4 | Se întrerupe permanent| Se întrerupe |*

*| | | tratamentul. | permanent |*

*| | | | tratamentul. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte | Grad 3 | Se întrerupe | Se întrerupe până la|*

*| reacţii | | tratamentul până la nu| nu mai mult de grad |*

*| adverse | | mai mult de grad 1 | 1 (uşor, apoi se |*

*| relevante | | (uşor) apoi se | reîncepe cu 5 mcg/ |*

*| clinic (la | | reîncepe cu 9 mcg/zi. | m2/zi; se |*

*| aprecierea | | Se escaladează la 28 | escaladează la 15 |*

*| medicului | | mcg/zi după 7 zile | mcg/m2/zi după 7 |*

*| curant) | | dacă toxicitatea nu | zile dacă |*

*| | | reapare. | toxicitatea nu |*

*| | | | reapare. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Grad 4 | Se întrerupe permanent| Se întrerupe |*

*| | | tratamentul | permanent |*

*| | | | tratamentul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.*

*Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viaţa pacientului.*

*• Mod de administrare:*

*- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.*

*- Manipularea şi prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP*

*- Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conţină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.*

*- Doza terapeutică la adulţi de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m2/zi sau 15 mcg/m2/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantităţi totale de 250 ml de soluţie de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:*

*- 10 ml/oră pentru durata de 24 ore*

*- 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore*

*- 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore*

*- 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore*

***V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII***

*• Siguranţa şi eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.*

*• Evenimente neurologice*

*- au fost observate după iniţierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.*

*- timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile*

*- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului*

*- rata mai mare de apariţie la vârstnici*

*- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice*

*• Infecţii.*

*- La pacienţii cărora li s-a administrat blinatomomab, s-au observat infecţii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecţii oportuniste şi infecţii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenţa mai mare la pacienţii cu status de performanţă ECOG >/= 2.*

*- Monitorizarea atentă şi tratament prompt*

*• Sindromul de eliberare de citokine*

*- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de cytokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creşterea bilirubinei totale, greaţă*

*- Timpul mediu de debut a fost de 2 zile*

*- Monitorizare atentă*

*• Reacţiile de perfuzie*

*- În general rapide, apărând în 48 ore după iniţierea perfuziei*

*- Unii - apariţie întârziată sau în ciclurile ulterioare*

*- Monitorizare atentă, în special în timpul iniţierii primului şi al doilea ciclu de tratament*

*• Sindromul de liză tumorală*

*- Poate fi ameninţător de viaţă*

*- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă şi terapie uricozurică) şi monitorizare atentă a funcţiei renale şi a balanţei hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie*

*• Imunizări*

*- Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puţin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului şi până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament*

*- Datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*Iniţierea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea hematologie.*

*Continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicul hematolog.*

*Iniţierea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.*

*Continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.*

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM***

***I. Indicaţii:***

***A. Cancer gastric***

*1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină.*

*2. Monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociaţie cu paclitaxel nu este adecvat*

***B. Cancer hepatocelular***

*În monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) >/= 400 ng/ml, care au fost trataţi anterior cu Sorafenib.*

***C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutaţii activatoare EGFR***

*Ramucirumab în combinaţie cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutaţii activatoare ale receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR)*

***D. Cancer pulmonar fără celule mici***

*Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină*

***II. Stadializarea afecţiunii:*** *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică avansat sau metastatic/carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fără celule mici metastatic care prezintă mutaţii activatoare EGFR/cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină*

***III. Criterii de includere:***

***1.*** *Pacienţi cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină şi/sau fluoropirimidină*

***2.*** *Pacienţi cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) >/= 400 ng/ml, care au fost trataţi anterior cu Sorafenib*

***3.*** *Pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul metastatic care prezintă mutaţii EGFR*

***4.*** *Pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină*

***5.*** *Vârsta > 18 ani*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

*A. Cancer gastric*

*Tratament de linia a II-a în combinaţie cu paclitaxel*

*Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m2 administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienţilor trebuie să li se efectueze hemograma completă şi biochimia sangvină în vederea evaluării funcţiei hepatice.*

*Tratament de linia a II-a în monoterapie*

*Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se recomandă premedicaţie cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicaţia trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicaţie cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol şi dexametazonă.*

*B. Carcinom hepatocelular metastatic*

*Tratament de linia a II în monoterapie*

*Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienţii cu CHC ar trebui selectaţi pe baza concentraţiei de AFP serică >/= 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab*

*C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutaţii activatoare EGFR*

*Tratament de linia I în combinaţie cu erlotinib*

*Doza recomandată de ramucirumab în combinaţie cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutaţiei EGFR ar trebui determinat înainte de iniţierea tratamentului cu ramucirumab şi erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza şi modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard - prevăzute în protocolul acestui produs.*

*D. Cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină*

*Tratament de linia a II în combinaţie cu docetaxel*

*Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile înainte de perfuzia cu docetaxel. Dacă prima perfuzie este tolerată, toate perfuziile ulterioare cu ramucirumab pot fi administrate în decurs de 30 de minute*

***V. Criterii de excludere din tratament***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• La pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavităţi la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge*

***VI. Monitorizarea tratamentului:***

*Pentru administrarea în combinaţie cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***Criterii*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neutrofile |* ***Ziua 1:*** *>/= 1,5 x 109/L |*

*| |* ***Zilele 8 şi 15:*** *>/= 1,0 x 109/L |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Trombocite |* ***Ziua 1:*** *>/= 100 x 109/L |*

*| |* ***Zilele 8 şi 15:*** *>/= 75 x 109/L |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | </= 1,5 x limita superioară a valorilor |*

*| | normale (LSVN) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Aspartataminotransferaza|* ***Fără metastaze hepatice:*** *ALT/AST </= 3 x|*

*| (AST)/ | LSVN |*

*| Alaninaminotransferaza |* ***Cu metastaze hepatice:*** *ALT/AST </= 5 x |*

*| (ALT) | LSVN |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.*

*Pentru administrarea în combinaţie cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***Criterii*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neutrofile |* ***Ziua 1:*** *>/= 1,5 x 109/L |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Trombocite |* ***Ziua 1:*** *>/= 100 x 109/L |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | </= 1,5 x limita superioară a valorilor |*

*| | normale (LSVN) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Aspartataminotransferaza|* ***Fără metastaze hepatice:*** *ALT/AST </= 3 x|*

*| (AST)/ | LSVN |*

*| Alaninaminotransferaza |* ***Cu metastaze hepatice:*** *ALT/AST </= 5 x |*

*| (ALT) | LSVN |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Modificarea dozelor:*

*1. Reacţii asociate administrării în perfuzie: În cazul reacţiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%*

*2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienţilor trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB şi tratată în funcţie de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obţinerea controlului medicamentos al TA*

*3. Proteinurie: Pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării apariţiei sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este >/= 2+ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este >/= 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria >/= 2 g/24 de ore (vezi tabelul)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Doza iniţială | Prima reducere a dozei | A doua reducere a dozei |*

*| RAMUCIRUMAB | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 8 mg/kg | 6 mg/kg | 5 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 mg/kg | 8 mg/kg | 6 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situaţii:*

*proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic*

*În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiţii de siguranţă cu terapie antihipertensivă*

*la pacienţii la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever*

*la pacienţii la care survin perforaţii gastro-intestinale*

*în cazul apariţiei sângerărilor de grad 3 sau 4*

*dacă apar fistule spontane*

*dacă apar reacţii asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4*

*progresia bolii*

*Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puţin 4 săptămâni înainte de o intervenţie chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicaţii ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii*

***Răspunsul terapeutic*** *se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.*

***VII. Prescriptori:*** *medici în specialitatea Oncologie Medicală.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM***

***I. INDICAŢII:***

*- Mielomul Multiplu (MM)*

*- Amiloidoza cu lanţuri uşoare (AL)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE***

***Mielom Multiplu (MM)***

*- În monoterapie, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant şi refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator şi care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.*

*- În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă sau cu bortezomib şi dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puţin un tratament anterior.*

*- În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.*

*- În asociere cu pomalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puţin un tratament anterior conţinând un inhibitor de proteazom şi lenalidomidă şi care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puţin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă şi un inhibitor proteazom şi care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament - doar DARATUMUMABUM s.c.*

*- În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.*

*- În asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.*

*- În combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate*

***Amiloidoza cu lanţuri uşoare***

*- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu amiloidoză sistemică cu lanţuri uşoare (AL) nou diagnosticată - doar DARATUMUMABUM s.c.*

***CRITERII DE EXCLUDERE***

*- hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi*

*- sarcina şi alăptarea.*

*- infecţia activă VHB necontrolată adecvat*

*- vârsta sub 18 ani*

*- Pacienţi cu afecţiuni ereditare de intoleranţă la fructoză*

***II. TRATAMENT***

*Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluţie perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.*

*Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluţie injectabilă. Soluţia perfuzabilă se pregăteşte respectând tehnica aseptică, conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului.*

*Daratumumab, soluţie injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase şi trebuie administrat numai prin injecţie subcutanată, folosind dozele specificate şi trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.*

*Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) şi doza adecvată, conform prescripţiei.*

*Pentru pacienţii cărora în prezent li se administrează daratumamab intravenos, soluţia injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată*

*Înaintea iniţierii tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecţiei cu VHB. La pacienţii care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit şi trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecţionist specializat în tratamentul infecţiei cu VHB.*

*Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienţii în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecţionist.*

*Doza recomandată este de:*

*a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluţie perfuzabilă*

*b. 1800 mg pentru soluţie injectabilă cu administrare subcutanată*

***Schema de administrare:***

***Mielom multiplu***

***1. Mielom multiplu recent diagnosticat***

***A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison*** *(regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Săptămâni | Schemă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 1 - 6 | săptămânal (6 doze în total)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 7 - 54\*a) | la interval de trei |*

*| | săptămâni (16 doze în total)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Din săptămâna 55 până la | la interval de patru |*

*| progresia bolii\*b) | săptămâni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.*

*\*b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55*

*Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni*

*Melfalan 9 mg/m2 şi prednison 60 mg/m2 se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1 - 9).*

***B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă*** *(regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienţilor nou diagnosticaţi şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Etapa de | Săptămâni | Schemă |*

*| tratament | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Inducţie | Săptămânile 1 - 8 | săptămânal (8 doze în total) |*

*| | Săptămânile 9 - 16\*a)| la interval de două |*

*| | | săptămâni (4 doze în total) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Oprire pentru chimioterapie în doză mare şi TACS |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Consolidare | Săptămânile 1 - 8\*b) | la interval de două săptămâni|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9*

*\*b) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS*

*Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m2 de arie a suprafeţei corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament de inducţie repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1 - 4) şi două cicluri de consolidare (ciclurile 5 şi 6) în urma TACS după ciclul 4.*

*Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în şase cicluri cu bortezomib.*

*Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 şi 23 din ciclurile 1 şi 2 şi în doze de 40 mg în zilele 1 - 2 şi de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3 - 4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 şi 6*

***C. Daratumumab în asociere cu lenalidomida şi dexametazonă*** *(regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Săptămâni*** *|* ***Schemă*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 1 - 8 | săptămânal (8 doze în total)|*

*| Săptămânile 9 - 24\*a) | la interval de două |*

*| | săptămâni (8 doze în total) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Din săptămâna 25 progresia | la interval de patru |*

*| bolii\*b) | săptămâni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9*

*\*b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25*

*Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1 - 21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)*

*Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienţii cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) < 18,5)*

***2. Mielom multiplu recidivant/refractor***

***A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida*** *(regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Săptămâni*** *|* ***Schemă*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 1 - 8 | săptămânal (8 doze în total)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 9 - 24\*a) | la interval de două |*

*| | săptămâni (8 doze în total) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Din săptămâna 25 până la | la interval de patru |*

*| progresia bolii\*b) | săptămâni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.*

*\*b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25*

*Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1 - 21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)*

*Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienţii cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) < 18,5)*

***B. Daratumumab în asociere cu pomalidomida şi dexametazona*** *(regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)*

*Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluţie injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3 - 5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Săptămâni*** *|* ***Schemă*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 1 - 8 | săptămânal (8 doze în total)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 9 - 24\*a) | la interval de două |*

*| | săptămâni (8 doze în total) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Din săptămâna 25 până la | la interval de patru |*

*| progresia bolii\*b) | săptămâni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.*

*\*b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25*

*Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 - 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani).*

*În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienţii trataţi cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrată ca medicament\*) înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "se administrată ca medicament" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 36 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023.*

**#M12**

***C. Daratumumab în asociere cu bortezomib*** *(regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Săptămâni*** *|* ***Schemă*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 1 - 9 | săptămânal (9 doze în total)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 10 - 24\*a) | la interval de două |*

*| | săptămâni (5 doze în total) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Din săptămâna 25 până la | la interval de patru |*

*| progresia bolii\*b) | săptămâni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.*

*\*b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25*

*Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m2 de suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.*

*Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienţii cu vârsta > 75 de ani, cu IMC < 18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranţă anterioară la administrarea de steroizi*

***Amiloidoza cu lanţuri uşoare (AL)***

*Schema de administrare în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă şi dexametazonă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)\*a)*

*Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluţie injectabilă administrată subcutanat pe durata a aprox. 3 - 5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Săptămâni*** *|* ***Schemă*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 1 - 8 | săptămânal (8 doze în total)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămânile 9 - 24\*b) | la două săptămâni (8 doze în|*

*| | total) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Din săptămâna 25 până la | la patru săptămâni |*

*| progresia bolii\*c) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) În studiul clinic, daratumumabum a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.*

*\*b) Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9*

*\*c) Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25*

***Bortezomib*** *(SC; 1,3 mg/m2 de arie a suprafeţei corporale),* ***ciclofosfamidă*** *(administrată oral sau IV; 300 mg/m2 de arie a suprafeţei corporale; doză maximă 500 mg) şi* ***dexametazonă*** *(administrată oral sau IV; 40 mg sau o doză redusă de 20 mg pentru pacienţii cu vârsta > 70 ani sau cu un indice de masă corporală [IMC] < 18,5 sau cei care au hipervolemie, diabet zaharat insuficient controlat sau intoleranţă anterioară la administrarea de steroizi)* ***au fost administrate săptămânal în zilele 1, 8, 15 şi 22*** *din ciclurile repetate cu durata de 28 de zile [4 săptămâni].*

*În zilele de administrare a daratumumabum, doza de dexametazonă de 20 mg s-a administrat ca medicament înaintea injecţiei, iar restul s-a administrat în următoarea zi după administrarea daratumumabum.*

***3. Mod administrare***

*Rate de perfuzare daratumumab soluţie perfuzabilă*

*După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare iniţială prezentată în tabelul de mai jos. Creşterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |Volum | Rata de | Creşteri | Rata |*

*| |după | perfuzare| ale ratei de| maximă de |*

*| |diluare| iniţială | perfuzare\*a)| perfuzare |*

*| | | (prima | | |*

*| | | oră) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Opţiunea 1 (perfuzie în| 1.000 | 50 ml/oră| 50 ml/oră la| 200 ml/oră|*

*| doză unică = 16 mg/kg) | ml | | fiecare oră | |*

*| săptămâna 1, ziua 1 | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Opţiunea 2 (perfuzie în| |*

*| doză divizată) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 1, ziua 1 | 500 ml| 50 ml/oră| 50 ml/oră la| 200 ml/oră|*

*| (8 mg/kg) | | | fiecare oră | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 1, ziua 2 | 500 ml| 50 ml/oră| 50 ml/oră la| 200 ml/oră|*

*| (8 mg/kg) | | | fiecare oră | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA | 500 ml| 50 ml/oră| 50 ml/oră la| 200 ml/oră|*

*| 2 (16 mg/kg)\*b) | | | fiecare oră | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PERFUZII ULTERIOARE | 500 ml| 50 ml/oră| 50 ml/oră la| 200 ml/oră|*

*| (începând cu săptămâna | | | fiecare oră | |*

*| 3 - 16 mg/kg)\*c) | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).*

*\*b) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP >/= Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.*

*\*c) Se va utiliza o rată iniţială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP >/= Grad 1 la o rată de perfuzare finală >/= 100 ml/h a primelor două perfuzii.*

*Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie*

***Administrare daratumumab soluţie injectabilă subcutanată***

*- Injectaţi 15 ml daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în ţesutul subcutanat al abdomenului, la o distanţă de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3 - 5 minute. Nu injectaţi daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în alte părţi ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.*

*- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecţie la alta*

*- Daratumumab soluţie injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roşie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu ţesut cicatrizat*

*- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluţie injectabilă subcutanată, nu administraţi altă medicaţie subcutanat în acelaşi loc în care a fost administrat daratumumabum.*

***4. Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:***

***a. Medicaţie administrată înaintea perfuziei sau injecţiei subcutanate.***

*Pentru a reduce riscul reacţiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienţilor cu 1 - 3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecţie de daratumumab:*

***Corticosteroid*** *(cu acţiune prelungită sau intermediară)*

*-* ***Monoterapie:***

*• Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecţie, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.*

*-* ***Tratament asociat:***

*• Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecţie cu daratumumab.*

*• Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.*

*• Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicaţie în zilele în care se administrează perfuzia sau injecţia cu daratumumab*

*• În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)*

*• Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 şi 1000 mg).*

*• Antihistaminice (difenhidramină între 25 şi 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).*

***b. Medicaţie administrată după perfuzie sau injecţie subcutanată.***

*Medicaţia administrată după perfuzie sau injecţie are rolul de a reduce riscul reacţiilor întârziate legate de perfuzie (RLP) şi se administrează astfel:*

*-* ***Monoterapie:***

*• În prima şi a doua zi după toate perfuziile sau injecţiile, trebuie să se administreze pacienţilor corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acţiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).*

*-* ***Tratament asociat:***

*• Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (</= 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecţia cu daratumumab*

*• Totuşi, dacă în prima zi după perfuzia sau injecţia cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicaţii administrate după perfuzie să nu mai fie necesare*

*• Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecţii subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecţie (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă la pacienţii cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicaţii post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă şi lungă de acţiune, precum şi corticosteroizi inhalatori.*

*După primele patru perfuzii sau injecţii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.*

***c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster***

*Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.*

***5. Modificarea dozelor.***

*Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.*

*Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.*

***6. Omiterea unei (unor) doze.***

*Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.*

***IV. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.***

***A. Reacţiile legate de perfuzie (RLP)***

***a) concentrat pentru soluţie perfuzabilă***

*- raportate la aproximativ jumătate din toţi pacienţii trataţi cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian şi edem pulmonar.*

*- pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a perfuziei şi în perioada postperfuzie.*

*- abordarea terapeutică a reacţiilor legate de perfuzie:*

*• înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicaţie pentru reducerea riscului de RLP.*

*• în cazul apariţiei RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat şi se vor trata simptomele.*

*• managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:*

*-* ***Grad 1 - 2*** *(uşoare până la moderate): După ce simptomele reacţiei dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.*

*-* ***Gradul 3*** *(severe): După ce simptomele reacţiei dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacţia. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariţiei simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariţie a unei reacţii legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.*

*-* ***Gradul 4*** *(cu potenţial letal): Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.*

***b) soluţie injectabilă subcutanată***

*- Majoritatea RLP s-au produs după prima injecţie şi au fost de gradul 1 - 2. RLP la injecţii ulterioare s-au constatat la mai puţin de 1% dintre pacienţi*

*- Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecţiei cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 şi 83 ore).*

*- Semnele şi simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritaţie faringiană, rinită alergică, respiraţie şuierată şi pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greaţă şi hipotensiune arterială. Au apărut şi unele reacţii severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială şi tahicardie*

*- Înaintea tratamentului, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi şi să li se ofere monitorizare şi consiliere privind RLP, în special în timpul şi după prima şi a doua injecţie*

*- Dacă apare o reacţie anafilactică sau cu potenţial letal (Gradul 4), trebuie iniţiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgenţă. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat şi definitiv*

*- Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecţia cu daratumumab*

***B. Neutropenia/Trombocitopenia:***

*Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecţie.*

***C. Interferenţa cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):***

*Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.*

*Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului.*

*Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine şi a Rh-ului.*

*Pacienţilor trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul şi fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.*

*În cazul unei transfuzii planificate trebuie înştiinţat centrul de transfuzii de sânge despre această interferenţă cu testele indirecte antiglobulinice.*

*Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgenţă, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilităţii încrucişate.*

***C. \*) Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet:***

*Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât şi prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferenţă poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienţii cu mielom cu proteină IgG kappa.*

**#CIN**

***\*)*** *La punctul IV, subpct. C apare de două ori. Însă subpunctele de la punctul IV sunt reproduse exact în forma în care au fost publicate la paginile 39 - 41 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023.*

**#M12**

***D. Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia***

*Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul şi timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.*

***E. Sarcina.***

*Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potenţiale pentru făt.*

*În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.*

***F. Alăptarea.***

*Nu se cunoaşte efectul daratumumab asupra nou-născuţilor/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi de beneficiul tratamentului pentru mamă.*

***REACŢII ADVERSE***

*-* ***Infecţii:*** *pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; gripă*

*-* ***Tulburări hematologice şi limfatice:*** *neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie*

*-* ***Tulburări ale sistemului nervos:*** *neuropatie senzorială periferică; cefalee*

*-* ***Tulburări cardiace:*** *fibrilaţie atrială*

*-* ***Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*** *tuse; dispnee*

*-* ***Tulburări gastro-intestinale:*** *diaree; greaţă; vărsături*

*-* ***Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv:*** *spasme musculare*

*-* ***Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:*** *fatigabilitate; pirexie; edem periferic*

*-* ***Reacţii legate de perfuzie***

***Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

*- Contraindicaţii conform RCP ciclofosfamidă:*

*• hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliţii săi sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi*

*• infecţii acute*

*• aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului*

*• infecţie a tractului urinar*

*• toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei*

*• obstrucţie a debitului urinar*

*• sarcină*

*• alăptare*

*• persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la aceşti pacienţi nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu şi risc*

*- Contraindicaţii legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă, bor sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

*- Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.*

***V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE***

***Mielom Multiplu***

*Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Subcategorie | Criterii de răspuns |*

*| de răspuns | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate |*

*| | 10-5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR | CR strict plus |*

*| imunofenotipic| Absenţa PC cu aberaţii fenotipice |*

*| | (clonale) la nivelul MO, după analiza |*

*| | unui număr total minim de 1 milion de |*

*| | celule medulare prin citometrie de flux |*

*| | multiparametric (cu > 4 culori) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR strict | CR conform definiţiei de mai jos plus |*

*| (sCR) | Raport normal al FLC şi |*

*| | Absenţa PC clonale, evaluate prin |*

*| | imunohistochimie sau citometrie de flux |*

*| | cu 2 - 4 culori |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR | Rezultate negative la testul de |*

*| | imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia|*

*| | oricăror plasmocitoame de la nivelul |*

*| | ţesuturilor moi şi </= 5% PC în MO |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VGPR | Proteina M decelabilă prin imunofixare în|*

*| | ser şi urină, dar nu prin electroforeză |*

*| | sau Reducere de cel puţin 90% a |*

*| | nivelurilor serice de protein M plus |*

*| | Protein M urinară < 100 mg/24 ore |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PR | Reducere >/= a proteinei M serice şi |*

*| | reducerea proteinei M urinare din 24 ore |*

*| | cu >/= 90% sau până la < 200 mg în 24 |*

*| | ore. |*

*| | Dacă protein M serică şi urinară nu sunt |*

*| | decelabile este necesară o reducere >/= |*

*| | 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC |*

*| | implicate şi cele neimplicate, în locul |*

*| | criteriilor care reflectă statusul |*

*| | proteinei M. Dacă protein M serică şi |*

*| | urinară nu sunt decelabile, iar testul |*

*| | lanţurilor uşoare libere este |*

*| | nedecelabil, o reducere >/= 50% a PC este|*

*| | necesară în locul proteinei M, dacă |*

*| | procentul iniţial al PC din MO a fost >/=|*

*| | 30%. |*

*| | Pe lângă criteriile enumerate mai sus, |*

*| | este necesară o reducere >/= 50% a |*

*| | dimensiunilor plasmocitoamelor de la |*

*| | nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au |*

*| | fost iniţial prezente. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.*

***Amiloidoza cu lanţuri uşoare (AL)***

*Se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului la tratament, conform Protocol de diagnostic şi tratament al amiloidozei sistemice tip lanţ uşor (AL)*

***Monitorizarea răspunsului la tratament:***

*- La 2 luni (după 2 cicluri): scăderea dFLC > 50%*

*- După 4 - 6 cicluri sau în Z100 post autotransplant: scăderea dFLC < 40 mg/l*

*Evaluarea pacienţilor lunar în primul an şi atâta timp cât sunt în tratament. EFPP şi dozare FLC lunar (la 2 luni).*

*Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriţi următorii parametri, de obicei la intervale de 3 luni:*

*- Troponina, NTproBNP*

*- Creatinina, Proteinuria/24 ore*

*- Teste hepatice*

*- ECG, Ecocardiografie*

***Criterii validate pentru evaluarea răspunsului precoce (la 3 şi 6 luni de tratament):***

*1.* ***Răspuns hematologic:***

*- Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice şi urinare negative + lanţuri uşoare libere*

*- (FLC) normale*

*- Very Good Partial Response (VGPR): dFLC < 40 mg/dl*

*- Răspuns parţial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%*

*- Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L*

*2.* ***Răspuns cardiac:*** *scăderea NTproBNP cu > 30% şi cu > 300 ng/L*

*3.* ***Răspuns renal:*** *reducerea proteinuriei cu > 30% (urina/24 ore)*

*4.* ***Răspuns pe afectarea hepatică:*** *reducerea fosfatazei alcaline cu > 50% şi/sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm*

*5.* ***Răspuns pe afectarea neurologică:*** *îmbunătăţirea vitezelor de conducere (EMG)*

***Criterii pentru întreruperea tratamentului:***

*Numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de bortezomib.*

*Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este < 25000/µl sau în cazul asocierii cu prednison şi prednisone, dacă numărul de trombocite este </= 30000/µl.*

***Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite </= 30 x 109/l sau NAN </= 0,75 x 109/l într-o zi în care se administrează bortezomib (alta decât ziua 1).***

***În caz de*** *toxicitate alta decât cea hematologică de Gradul >/= 3 tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt până când simptomele toxicităţii s-au remis la Gradul 1 sau valoarea iniţială. Apoi, bortezomib poate fi reiniţiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m2 la 1 mg/m2, sau de la 1 mg/m2 la 0,7 mg/m2).*

*În caz de neuropatie Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 se recomandă întreruperea tratamentului cu bortezomib până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reiniţiază tratamentul cu bortezomib, se scade doza la 0,7 mg/m2 o dată pe săptămână.*

*În caz de neuropatie Gradul 4 (consecinţe cu risc letal; se recomandă intervenţie imediată) şi/sau neuropatie vegetativă severă se întrerupe tratamentul cu bortezomib.*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 152, cod (L01XC26): DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN**

**I. Indicaţii:**

INOTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B, pozitive pentru CD22.

- ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eşuat.

**II. Criterii de includere în tratament:**

- Pacienţi adulţi cu LAL recidivată sau refractară, cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.

- Pacienţi adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Ph+, recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un ITK să fi eşuat.

**III. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Zaharoză, Polisorbat 80, Clorură de sodiu, Trometamină)

- Pacienţi care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.

- Pacienţi cu boală hepatică gravă, în curs (ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

**IV. Tratament:**

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea terapiei pentru cancer şi într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

- Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore. **NU** trebuie administrat sub formă de injecţie intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.

• Pentru pacienţii care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienţi care nu obţin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi) şi negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri.

• Pentru pacienţii care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toţi pacienţii care nu obţin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul.

DOZE:

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de INOTUZUMAB OZOGAMICIN pentru toţi pacienţii este de **1,8 mg/m2 pe ciclu**, administrată ca 3 **doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m2), 8 (0,5 mg/m2) şi 15 (0,5 mg/m2)**.

**Ciclul 1 are o durată de 3 săptămâni**, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni, dacă pacientul obţine RC sau RCi şi/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată este de:

• **pentru pacienţii care obţin o RC/RCi: 1,5 mg/m2 pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m2), 8 (0,5 mg/m2) şi 15 (0,5 mg/m2)** sau,

• **pentru pacienţii care nu obţin RC/RCi: 1,8 mg/m2** pe ciclu, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m2), 8 (0,5 mg/m2) şi 15 (0,5 mg/m2)**

• Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **Ziua**| **Ziua**| **Ziua**|

| | **1** | **8** | **15** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **Schema de dozare pentru Ciclul 1** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Toţi pacienţii:** | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| Doza (mg/m2) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| Durata ciclului | 21 de zile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcţie de** |

| **răspunsul la tratament** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Pacienţii care au obţinut RC sau RCi:** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (mg/m2) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| Durata ciclului | 28 de zile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Pacienţii care nu au obţinut RC sau RCi:** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (mg/m2) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| Durata ciclului | 28 de zile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**RC** este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă şi absenţa blaştilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite >/= 100 x 109/l şi număr absolut de neutrofile (NAN) >/= 1 x 109/l) şi rezoluţia oricărei boli extramedulare.

**RCi** este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă şi absenţa blaştilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parţială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite < 100 x 109/l şi/sau NAN < 1 x 109/l) şi rezoluţia oricărei boli extramedulare.

- Recomandări premedicaţie:

• Pentru pacienţi cu limfoblaşti circulanţi, înainte de prima doză se recomandă citoreducţia cu o combinaţie de hidroxiuree, steroizi şi/sau vincristină, până la un număr de blaşti periferici </= 10000/mm3.

• Se recomandă premedicaţia cu un corticosteroid, antipiretic şi antihistaminic înainte de doză

• Pentru pacienţi cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicaţie pentru reducerea nivelului de acid uric şi hidratarea. Pacienţii trebuie ţinuţi sub observaţie în timpul şi pentru cel puţin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacţiilor legate de perfuzare.

Modificările dozei de INOTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

**V. Atenţionări:**

La pacienţii cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat INOTUZUMAB OZOGAMICIN au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal BVO/SOS severă, care pune viaţa în pericol şi care, uneori, a fost letală. Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi pentru cel puţin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potenţialul debut al reacţiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii.

Dacă are loc o reacţie legată de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratamentul medical corespunzător. În funcţie de severitatea reacţiei legate de perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei sau administrarea de steroizi şi antihistaminice.

**VI. Prescriptori:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM***

***1. Definiţia afecţiunii: cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici***

***I. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):***

*DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)* ***local avansat (stadiul 3), inoperabil****, pentru pacienţi adulţi ale căror tumori exprimă* ***PD-L1 la >/= 1%*** *dintre celulele tumorale şi a căror* ***boală nu a progresat după radio-chimioterapie*** *cu compuşi pe bază de platină*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) şi face obiectul unui contract cost-volum.*

***II. Criterii de includere:***

*1. vârstă peste 18 ani*

*2. status de performanţă ECOG 0-2*

*3. pacienţi diagnosticaţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la >/= 1% (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuşi pe bază de platină*

***III. Criterii de excludere:***

*1. sarcina/alăptare*

*2. hipersensibilitate la substanţa(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienţi*

*3. insuficienţa renală severă*

*4. pacienţi cu afecţiuni autoimune active\**

*5. istoric de imunodeficienţă\**

*6. istoric de reacţii adverse severe mediate imun\**

*7. afecţiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepţia dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10 mg prednison zilnic)\**

*8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecţie HIV, pacienţi care au fost vaccinaţi cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după iniţierea tratamentului cu durvalumab.\**

***\* Nota:*** *pentru criteriile 4 - 8, durvalumab poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depăşesc riscurile.*

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică*** *(înainte de efectuarea chimioterapiei şi radioterapiei)*

*- Confirmarea histopatologică a diagnosticului*

*- Evaluare clinică şi imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigaţii va fi decis de către medicul curant)*

*- Evaluare biologică - adaptat la fiecare pacient în parte, în funcţie de decizia medicului curant*

***Evaluare înainte de terapia de consolidare/întreţinere cu durvalumab***

*În vederea iniţierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecţiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parţială, boală stabilizată).*

*- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariţiei* ***unui proces inflamator post-radioterapie*** *la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).*

*- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenţie, având în vedere posibilitatea apariţiei unei* ***false progresii de boală****. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, după începerea tratamentului cu durvalumab.*

***Doza***

*Doza recomandată de durvalumab este* ***10 mg/kg****, administrată sub formă de* ***perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute*** *o dată la interval de* ***2 săptămâni sau 1.500 mg la interval de 4 săptămâni.***

***Pacienţii cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcţie de greutate, echivalentă cu IMFINZI 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creşterea greutăţii peste 30 kg.***

***Durata tratamentului:*** *până la* ***progresia bolii*** *sau* ***toxicitate*** *inacceptabilă, sau* ***maximum 12 luni****.*

***Modificarea dozei***

*- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcţie de siguranţa individuală şi tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).*

*- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse şi de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapia.*

*- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacţiile adverse s-au ameliorat până la un grad </= 1 şi doza de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi.*

*- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.*

***Grupe speciale de pacienţi***

***Insuficienţă renală***

*Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu se cunoaşte efectul insuficienţei renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.*

***Insuficienţă hepatică***

*Datele despre pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece nu este de aşteptat nicio diferenţă de expunere*

***V. Monitorizare***

*Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcţie de planul efectuat de către medicul curant.*

*- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă consult interdisciplinar.*

*- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun***

*Tratamentul cu durvalumab poate determina reacţii adverse mediate imun, care necesită o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severităţii precum şi a atitudinii terapeutice.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Reacţie*** *|****Severitate\*a****|****Modificarea*** *|****Tratament cu*** *|*

*|****adversă*** *| |****tratamentului*** *|****corticosteroizi, doar*** *|*

*| | |****cu Durvalumab*** *|****dacă nu se specifică*** *|*

*| | | |****altceva*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Pneumonită |Grad 2 |Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|mediată imun/ | |administrarea |prednison 1 - 2 mg/kg/zi |*

*|boală pulmonară| | |sau echivalent, urmat de |*

*|interstiţială | | |reducere treptată a dozei|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Grad 3 sau 4|Se întrerupe |Prednison 1 - 4 mg/kg/zi |*

*| | |definitiv |sau echivalent, urmat de |*

*| | |administrarea |reducere treptată a dozei|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hepatită |Grad 2 cu |Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|mediată imun |ALT sau AST |administrarea |prednison 1 - 2 mg/kg/zi |*

*| |> 3 - 5 x | |sau echivalent, urmat de |*

*| |LSN şi/sau | |reducere treptată a dozei|*

*| |bilirubină | | |*

*| |totală > 1,5| | |*

*| |- 3 x LSN | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |*

*| |Grad 3 cu | | |*

*| |AST sau ALT | | |*

*| |> 5 - </= 8 | | |*

*| |x LSN sau | | |*

*| |bilirubină | | |*

*| |totală > 3 -| | |*

*| |</= 5 x LSN | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Grad 3 cu |Se întrerupe | |*

*| |AST sau ALT |definitiv | |*

*| |> 8 x LSN | | |*

*| |sau | | |*

*| |bilirubină | | |*

*| |totală > 5 x| | |*

*| |LSN | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |*

*| |ALT sau AST | | |*

*| |> 3 x LSN şi| | |*

*| |bilirubină | | |*

*| |totală > 2 x| | |*

*| |LSN fără | | |*

*| |altă cauză | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Colită sau |Grad 2 |Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|diaree mediată | |administrarea |prednison 1 - 2 mg/kg/zi |*

*|imun |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|sau echivalent, urmat de |*

*| |Grad 3 sau 4|Se întrerupe |reducere treptată a dozei|*

*| | |definitiv | |*

*| | |administrarea | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hipertiroidism |Grad 2 - 4 |Se amână |Tratament simptomatic, |*

*|mediat imun, | |administrarea |vezi pct. 4.8 |*

*|tiroidită | |până la | |*

*| | |obţinerea | |*

*| | |stabilizării | |*

*| | |clinice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hipotiroidism |Grad 2 - 4 |Fără |Iniţiaţi terapia de |*

*|mediat imun | |modificări |substituţie cu hormoni |*

*| | | |tiroidieni aşa cum este |*

*| | | |indicat clinic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Insuficienţă |Grad 2 - 4 |Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|cortico- | |administrarea |prednison 1 - 2 mg/kg/zi |*

*|suprarenaliană | |până la |sau echivalent, urmat de |*

*|sau hipofizită/| |obţinerea |reducere treptată a dozei|*

*|hipopituitarism| |stabilizării |şi terapie de substituţie|*

*|mediat imun | |clinice |hormonală aşa cum este |*

*| | | |indicat clinic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Diabet zaharat |Grad 2 - 4 |Fără |Iniţiaţi tratamentul cu |*

*|de tip 1 mediat| |modificări |insulină aşa cum este |*

*|imun | | |indicat clinic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Nefrită mediată|Grad 2 cu |Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|imun |creatinină |administrarea |prednison 1 - 2 mg/kg/zi |*

*| |serică > 1,5| |sau echivalent, urmat de |*

*| |- 3 x LSN | |reducere treptată a dozei|*

*| |sau valoarea| | |*

*| |iniţială | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |Grad 3 cu |Se întrerupe | |*

*| |creatinină |definitiv | |*

*| |serică > 3 x|administrarea | |*

*| |valoarea | | |*

*| |iniţială sau| | |*

*| |> 3 - 6 x | | |*

*| |LSN; | | |*

*| |Grad 4 cu | | |*

*| |creatinină | | |*

*| |serică > 6 x| | |*

*| |LSN | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dermatită sau |Grad 2, |Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|eritem cutanat |pentru > 1 |administrarea |prednison 1 - 2 mg/kg/zi |*

*|tranzitoriu |săptămână | |sau echivalent, urmat de |*

*|mediat imun |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |reducere treptată a dozei|*

*|(inclusiv |Grad 3 | | |*

*|pemfigoid) |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |Grad 4 |Se întrerupe | |*

*| | |definitiv | |*

*| | |administrarea | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Miocardită |Grad 2 |Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|mediată imun | |administrarea |prednison 2 - 4 mg/kg/zi |*

*| | |\*b |sau echivalent, urmat de |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|reducere treptată a dozei|*

*| |Grad 3 sau |Se întrerupe | |*

*| |4, sau orice|definitiv | |*

*| |grad cu |administrarea | |*

*| |biopsie | | |*

*| |pozitivă | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Miozită/ |Grad 2 sau 3|Se amână |Iniţiaţi tratament cu |*

*|polimiozită | |administrarea |prednison 1 - 4 mg/kg/zi |*

*|mediată imun | |\*c |sau echivalent, urmat de |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|reducere treptată a dozei|*

*| |Grad 4 |Se întrerupe | |*

*| | |definitiv | |*

*| | |administrarea | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Reacţii |Grad 1 sau 2|Întrerupere |Se poate lua în |*

*|asociate | |sau reducerea |considerare pre-medicaţie|*

*|administrării | |ratei |ca profilaxie a |*

*|în perfuzie | |perfuziei |reacţiilor ulterioare |*

*| | | |asociate administrării în|*

*| | | |perfuzie |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Grad 3 sau 4|Se întrerupe | |*

*| | |definitiv | |*

*| | |administrarea | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Infecţii |Grad 3 sau 4|Se amână | |*

*| | |administrarea | |*

*| | |până la | |*

*| | |stabilizare | |*

*| | |clinică. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Alte reacţii |Grad 3 |Se amână |Consideraţi o doză |*

*|adverse mediate| |administrarea |iniţială de prednison 1 |*

*|imun | |\*d |mg/kg/zi până la 4 mg/kg/|*

*| | | |zi, urmată de reducere |*

*| | | |treptată a dozei |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Grad 4 |Se întrerupe | |*

*| | |definitiv | |*

*| | |administrarea | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a Terminologia criteriilor pentru reacţii adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.*

*\*b Dacă nu apare o îmbunătăţire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeţi prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluţie (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie iniţiată şi continuată cel puţin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.*

*\*c Opriţi definitiv administrarea Durvalumab dacă reacţia adversă nu se ameliorează la </= gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficienţă respiratorie.*

*\*d Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficienţă respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic*

*- toxicitate inacceptabilă,*

*- după un tratament de maximum 12 luni*

*- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a* ***falsei progresii de boală****, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienţii stabili clinic cu dovezi iniţiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.*

*- Decizia medicului sau a pacientului*

***VIII. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

***2. Definiţia afecţiunii - Cancer bronhopulmonar cu celule mici***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):***

*Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid şi sare de platină (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienţii adulţi cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: "extensive-stage small cell lung cancer".*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin* ***codul 114*** *(conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere:***

*1. vârstă peste 18 ani*

*2. Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2*

*3. pacienţi adulţi, diagnosticaţi cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netrataţi anterior (necesită confirmare histologică a bolii şi imagistică a stadiului avansat); pot fi incluşi în tratament pacienţi care au fost diagnosticaţi cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratate.*

*4. Pot beneficia de acest protocol pacienţii trataţi pentru stadiu incipient (limitat) de boală şi care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puţin 6 luni anterior diagnosticului recurenţei bolii.*

***Nota:*** *pot beneficia de durvalumabum pacienţii cu această indicaţie, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de Oncologie şi nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.*

***III. Criterii de excludere:***

*1. Sarcina/alăptare*

*2. Hipersensibilitate la substanţa(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienţi*

***Contraindicaţii relative\*:***

*1. pacienţii cu istoric de radioterapie a toracelui*

*2. pacienţi cu afecţiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)*

*3. pacienţii cu istoric de imunodeficienţe primare active*

*4. istoric de reacţii adverse severe mediate imun*

*5. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepţia corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic*

*6. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecţie HIV sau pacienţi care au fost vaccinaţi cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după iniţierea tratamentului cu durvalumabum*

*\* Nota: pentru situaţiile 1 - 6, în absenţa datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste grupe de pacienţi, după evaluarea atentă a raportului potenţial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.*

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică***

*- Confirmarea histopatologică a diagnosticului*

*- Evaluare clinică şi imagistică pentru stadializare (cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extins - ES-SCLC)*

*- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***Doza şi mod de administrare***

***Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg*** *în combinaţie cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.*

*Pacienţii cu greutate corporală </= 30 kg trebuie să primească o doză în funcţie de greutate, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg în combinaţie cu chimioterapia, pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală creşte > 30 kg.*

*Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.*

***Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă*

*Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoţită de deteriorare clinică şi/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.*

***Modificarea dozei***

*- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcţie de siguranţa individuală şi tolerabilitate.*

*- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse şi de tipul acesteia (mediată/nemediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament în funcţie de tipul efectului secundar.*

*- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacţiile adverse s-au ameliorat până la un grad </= 1 şi doza de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi.*

*- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacţiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepţia anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).*

***Grupe speciale de pacienţi***

***Insuficienţă renală***

*Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu se cunoaşte efectul insuficienţei renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.*

***Insuficienţă hepatică***

*Datele despre pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece nu este de aşteptat nicio diferenţă de expunere*

***V. Monitorizare***

*Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.*

*- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.*

*- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant şi cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoţită de deteriorare clinică şi/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic*

*- Toxicitate inacceptabilă*

*- Tratamentul cu durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacţiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepţia anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).*

*- Decizia medicului sau a pacientului*

***VII. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM***

***1. CARCINOM CU CELULE MERKEL***

***I. Indicaţii***

*Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere:***

*• Vârsta peste 18 ani*

*• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2*

*• Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv local avansat, metastatic, recurent sau inoperabil.*

*• Avelumab poate fi utilizat în indicaţia menţionată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară).*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Insuficienţă renală severă*

*• Insuficienţă hepatică severă*

*\*) Pacienţii cu următoarele afecţiuni au fost excluşi din studiile clinice:*

*- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);*

*- boală autoimună activă sau în antecedente;*

*- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;*

*- transplant de organ;*

*- afecţiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică*

*- infecţie activă cu HIV*

*- hepatită activă cu virus B sau C.*

*------------*

*\*) După o evaluare atentă a riscului potenţial asociat cu aceste condiţii, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale (observaţie similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab şi pembrolizumab).*

***IV. Tratament***

***Doze***

***Doza recomandată de Avelumab în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.***

*Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienţii cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată şi cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:*

*• apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,*

*• alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni*

*• necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.*

***Premedicaţie***

*Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacţie asociată perfuziei, premedicaţia pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.*

***Modificări ale tratamentului***

*Nu este recomandată creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea la nivel individual.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*

*• În cazul apariţiei efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Efecte secundare. Management***

*Pacienţii care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar şi la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:*

*• Reacţii asociate perfuziei*

*• Pneumonită mediată imun*

*• Hepatită mediată imun*

*• Colită mediată imun*

*• Patologii endocrine mediate imun:*

*- Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)*

*- Insuficienţă suprarenaliană*

*- Diabet zaharat de tip 1*

*• Nefrită şi disfuncţie renală mediate imun*

*• Alte reacţii severe adverse mediate imun:*

*- miocardită care a inclus cazuri letale,*

*- miozită,*

*- hipopituitarism,*

*- uveită,*

*- sindrom Guillain-Barré*

*Managementul acestor efecte secundare presupune:*

*- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (dacă este necesar)*

*- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc.)*

*- corticoterapia - metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc este tratamentul de elecţie pentru aceste efecte secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)*

*- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituţie hormonală, etc.)*

***VII. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi***

***Vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani).*

***Copii şi adolescenţi***

*Siguranţa şi eficacitatea Avelumab la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.*

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.*

***VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*• Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezenţa progresiei radiologice la pacienţi care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:*

*- apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,*

*- alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni*

*- necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.*

*• Toxicitate intolerabilă*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

***IX. Prescriptori***

*Medici din specialitatea oncologie medicală.*

***2. CANCER RENAL***

***I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)***

*Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienţi adulţi cu carcinom renal (CR) avansat.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere***

*• carcinom renal non-urotelial, confirmat histopatologic,*

*• boala netratată anterior*

*• stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boală*

*• vârsta > 18 ani*

***III. Criterii de excludere***

*• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

*• ECOG mai mare de 2 (cu excepţia cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienţi cu ECOG mai mare de 2 - în opinia medicului curant)*

*\*) Pacienţii cu următoarele afecţiuni au fost excluşi din studiile clinice:*

*- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC)*

*- boală autoimună activă sau în antecedente*

*- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani*

*- transplant de organ*

*- afecţiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică*

*- infecţie activă cu HIV*

*- hepatită activă cu virus B sau C*

*------------*

*\*) După o evaluare atentă a riscului potenţial asociat cu aceste condiţii, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale (observaţie similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeaşi clasă terapeutică).*

***IV. Tratament***

***Doze***

***Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni*** *şi doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicităţii.*

*Pentru informaţii privind dozele de axitinib, consultaţi informaţiile referitoare la medicament pentru axitinib.*

*Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienţii cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată şi cu* ***deteriorare clinică semnificativă****, definită prin:*

*• apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente*

*• alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni*

*• necesitatea terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.*

***Premedicaţie***

*Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacţie asociată perfuziei, premedicaţia pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.*

***Modificări ale tratamentului***

*Nu este recomandată creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea la nivel individual.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)*

*• În cazul apariţiei efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***Managementul efectelor secundare presupune:***

*• amânarea sau întreruperea administrării dozelor de avelumab (dacă este necesar)*

*• consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc.)*

*• corticoterapia - metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc (sau alt corticoid în doza echivalentă terapeutic) este tratamentul de elecţie pentru efectele secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)*

*• alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituţie hormonală, etc.)*

***VII. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi***

***Vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani).*

***Copii şi adolescenţi***

*Siguranţa şi eficacitatea avelumab la pacienţi cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.*

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.*

***Fertilitatea, sarcina***

*Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului şi trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu avelumab şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.*

*Nu se cunoaşte efectul avelumabului asupra fertilităţii la bărbaţi şi la femei.*

***Alăptarea***

*Nu se cunoaşte dacă avelumabul se secretă în laptele uman. Având în vedere că se cunoaşte faptul că anticorpii pot fi secretaţi în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari.*

*Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potenţialului de apariţie a unor reacţii adverse grave la copiii alăptaţi.*

***VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu avelumab în prezenţa progresiei radiologice la pacienţi care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:*

*- apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente*

*- alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni*

*- necesitatea terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale*

*• Toxicitate intolerabilă*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

***IX. Prescriptori***

*Medici din specialitatea oncologie medicală.*

***3. CARCINOM UROTELIAL***

***I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum):***

*Avelumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic, care nu au progresat după chimioterapia pe bază de platină.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere:***

*• vârsta > 18 ani*

*• carcinom urotelial avansat local sau metastazat, confirmat histologic*

*• sunt eligibili pacienţii care au prezentat răspuns complet, răspuns parţial sau boala stabilă, în urma administrării de 4 - 6 cicluri de chimioterapie, cu un regim pe baza de săruri de platină*

*• ECOG - 0-2*

***III. Criterii de excludere***

*• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

*• în cazul următoarelor situaţii: metastaze active la nivelul SNC; status de performanţă ECOG > 2; infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstiţială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali; pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active,* ***după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.***

***IV. Doza şi mod de administrare:***

*Doza recomandată de avelumab este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.*

*Tratamentul se continuă până la pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă. La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

*Modificarea dozei:*

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea avelumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.*

*• Administrarea avelumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă revine la gradul </= 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*• Administrarea avelumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.*

***Premedicaţie***

*Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacţie infuzională, premedicaţia pentru dozele următoare este administrată la latitudinea medicului curant.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Examen imagistic - examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cât posibil la intervale de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant*

*• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun:***

*În cazul reacţiilor adverse mediate imun este necesară consultarea ghidurilor specifice privind toxicitatea imuno-oncologică pentru gestionarea evenimentelor adverse.*

***VII. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi***

***Vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani).*

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.*

***Fertilitatea, sarcina***

*Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului şi trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu avelumab şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab. Nu se cunoaşte efectul avelumabului asupra fertilităţii la bărbaţi şi la femei.*

***Alăptarea***

*Nu se cunoaşte dacă avelumabul se secretă în laptele uman. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potenţialului de apariţie a unor reacţii adverse grave la copiii alăptaţi.*

***VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.*

*Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului*

*• Tratamentul cu Avelumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

***IX. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB***

***1. CARCINOMUL UROTELIAL***

*Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:*

*• după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau*

*• la cei care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatin şi ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L >/= 5%\*)*

*------------*

*\*) Pacienţii cu carcinom urotelial netrataţi anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.*

***I. Criterii de includere:***

*• vârsta >/= 18 ani*

*• diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic*

*• boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivată inoperabilă.*

*• status de performanţă ECOG 0 - 2*

*• pacienţi cu carcinom urotelial netrataţi anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin* ***sau*** *care prezintă recidiva bolii în timpul sau în primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.*

***II. Criterii de excludere:***

*• Hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi*

*• Sarcina sau alăptare*

***Contraindicaţii relative:***

*\*) Insuficienţa hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cu boală pulmonară interstiţială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecţie HIV etc.*

*\*) În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

***III. Tratament***

***Doza şi mod de administrare***

*Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia* ***nu*** *trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos.*

*Doza iniţială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.*

*Durata tratamentului - până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluată imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.*

*Doze întârziate sau omise - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se aşteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menţine un interval de 3 săptămâni între doze.*

*Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.*

*În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.*

*Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi.*

***Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu şi cu acordul pacientului):***

*• În cazul toxicităţilor de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală*

*• În cazul recurenţei oricărui eveniment cu grad de severitate >/= 3*

*• În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.*

*• În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicităţii asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.*

***Monitorizarea tratamentului:***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*• Confirmarea histologică a diagnosticului;*

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii*

*• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.*

***Monitorizarea răspunsului la tratament şi a toxicităţii:***

*• Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 şi maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)*

*• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora*

*• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare*

***IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:***

*- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.*

*Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4 - 8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

*- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol -* ***în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului***

*- Decizia medicului curant*

*- Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul*

***V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun***

*Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.*

*În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul </= 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.*

*Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.*

***Pneumonită mediată-imun***

*În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită şi ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.*

*Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la </= gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a >/= 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad </= 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la </= 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.*

***Colită mediată-imun***

*În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.*

*Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de >/= 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad </= 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a >/= 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad </= 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).*

***Hepatită mediată-imun***

*În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.*

*Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad </=1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a >/= 1 lună.*

*Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad </= 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).*

***Endocrinopatii mediate-imun***

*În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.*

*Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.*

*În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad </= 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a >/= 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad </= 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).*

*În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad </= 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a >/= 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad </= 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.*

*Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad >/= 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.*

***Meningoencefalită mediată-imun***

*În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.*

*Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent*

***Reacţii asociate perfuziei***

*Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.*

*Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.*

***Alte reacţii adverse mediate imun:*** *pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi administraţi corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3 mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.*

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.*

***2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)***

***A. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)***

*Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienţii cu NSCLC cu mutaţii ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.*

***Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.***

***I. Criterii de includere:***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*• Status de performanţă ECOG 0-2*

*• Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic*

*• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.*

*• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienţii cu mutaţii activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutaţii.*

***II. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi*

*- Sarcina sau alăptare*

***Contraindicaţii relative:***

*- Insuficienţa hepatică moderată sau severă*

*- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanţă ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată; pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.*

*În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

***III. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*- Confirmarea histologică a diagnosticului;*

*- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutaţiile prezente EGFR - în funcţie de decizia medicului curant;*

*- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii necesare*

***Doza:***

*Doza recomandată de atezolizumab este de* ***1200 mg****, administrată prin* ***perfuzie intravenoasă*** *la interval de* ***trei săptămâni****.*

***Durata tratamentului:***

*- până la pierderea beneficiului clinic*

*- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.*

***Modificarea dozei:***

*• Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.*

*• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.*

*• Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi.*

*• Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4 mediată imun (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului*

*informat despre riscurile potenţiale.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă*

***Copii şi adolescenţi***

*Siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.*

***Pacienţi vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta >/= 65 ani.*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcţie de decizia medicului curant şi de posibilităţile locale*

*- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora*

*- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare*

***V. Efecte secundare***

***Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1***

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariţia beneficiului clinic*

*• Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.*

*• Decizia medicului sau a pacientului.*

***VII. Prescriptori***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti oncologie medicală.*

***B. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):***

*Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienţi adulţi. La pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare*

***Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.***

***I. Criterii de includere:***

*- Pacienţi cu vârstă mai mare de 18 ani*

*- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2*

*- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici,* ***fără*** *celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic şi imagistic*

*- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienţii cu mutaţii activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala "ALK pozitivă"), care au primit tratamente ţintite corespunzătoare pentru acest tip de mutaţii.*

***II. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi*

*- Sarcină*

***Contraindicaţii relative\*):***

*\*) Insuficienţa hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.*

*\*) În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

***III. Tratament:***

***Doza, secvenţialitatea, fazele (etapele) tratamentului:***

*Pe parcursul* ***fazei de inducţie****,* ***doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg****, administrată prin perfuzie intravenoasă,* ***urmată de*** *administrarea de* ***bevacizumab, paclitaxel*** *şi apoi de* ***carboplatină****. Ciclurile de tratament în faza de inducţie se repetă la interval de* ***trei săptămâni*** *şi se administrează* ***patru*** *sau* ***şase cicluri****.*

*Faza de inducţie este urmată de* ***faza de întreţinere*** *(fără chimioterapie), în care se administrează* ***atezolizumab în doză de 1200 mg*** *urmat de administrarea de* ***bevacizumab****, ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de* ***trei săptămâni****.*

***Evaluare pre-terapeutică:***

*- Confirmarea histologică a diagnosticului;*

*- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boală - în funcţie de decizia medicului curant;*

*- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.*

***Durata tratamentului:***

*Se recomandă ca pacienţii să fie trataţi cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologică iniţială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologică a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant şi este recomandat dacă nu există progresie clinică (simptomatică).*

***Modificarea dozei:***

***NU*** *se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.*

*În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie* ***amânată*** *şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.*

*Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

*Insuficienţă renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient.*

*Insuficienţă hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient*

*Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.*

*Pacienţi vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta >/= 65 ani.*

*Statusul de performanţă: Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţia de NSCLC*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament*

*- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora*

*- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare*

***V. Efecte secundare***

***Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1***

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.*

*• Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (gradul 4 toxicitate). Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.*

*• Decizia medicului sau a pacientului.*

***VII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.*

***3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)***

*Atezolizumab, în asociere cu săruri de platină (carboplatin sau cisplatin) şi etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienţi adulţi.*

***Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.***

***I. Criterii de includere:***

*• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*• Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2*

*• Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic*

***II. Criterii de excludere:***

*• Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi*

*• Sarcina*

***Contraindicaţii relative****\*):*

*\*) Insuficienţă hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.*

*\*) În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

***III. Tratament:***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*• Confirmarea histologică a diagnosticului;*

*• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii*

*• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.*

***Doza şi mod de administrare:***

*Pe parcursul fazei de inducţie, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 şi 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.*

*Faza de inducţie este urmată de o fază de întreţinere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeaşi doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni. Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.*

***Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluată imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.*

***Modificarea dozei:***

***NU*** *se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.*

*În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.*

*Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la </= 10 mg prednison sau echivalent pe zi.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

*Insuficienţa renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient.*

*Insuficienţa hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.*

*Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient.*

*Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.*

*Pacienţi vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienţii cu vârsta >/= 65 ani.*

*Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2: pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţia de ES-SCLC.*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*• Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 şi maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)*

*• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora*

*• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare*

***V. Efecte secundare***

***Managementul efectelor secundare mediate imun*** *-* ***a se vedea cap. V de la pct. 1***

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.*

*• Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.*

*• Decizia medicului sau a pacientului.*

***VII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.*

***4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (face obiectul unui contract cost volum)***

*Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul* ***cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat****, la pacienţi adulţi, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 >/= 1% şi care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.*

***Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.***

***I. Criterii de includere:***

*- vârstă peste 18 ani;*

*- ECOG 0-1;*

*- Pacienţi cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic şi imunohistochimic prin absenţa factorului de creştere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) şi a receptorului de progesteron (PR);*

*- Pacienţi cu statusul expresiei PD-L1 >/= 1%.*

***II. Criterii de excludere:***

*- Pacienţi care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.*

*- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi*

*- Sarcina*

***Contraindicaţii relative\*):***

*\*) Insuficienţă hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatită cronică de etiologie virală, etc.*

*\*) În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

***III. Tratament:***

***Evaluare pre-terapeutică***

*- Evaluare imagistică prin care se arată stadiul avansat de boală*

*- Bilanţ biologic (va fi stabilit de către medicul curant)*

*- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc. - vor fi stabilite de către medicul curant)*

***Doza şi mod de administrare:***

***Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg****, administrată prin perfuzie intravenoasă,* ***urmată*** *de administrarea a* ***nab-paclitaxel în doza de 100 mg/m2****. La fiecare* ***ciclu de 28 zile****,* ***Atezolizumab*** *trebuie administrat* ***în zilele 1 şi 15****, iar* ***nab-paclitaxel*** *trebuie administrat* ***în zilele 1, 8 şi 15****.*

*Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menţine intervalul adecvat între doze.*

***NU*** *se recomandă* ***reduceri*** *ale* ***dozei de Atezolizumab****.*

***Durata tratamentului***

*Tratamentul se va administra pacienţilor până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistică a bolii, în cazul în care nu există şi progresie clinică (simptomatică).*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*- Evaluare imagistică periodică - medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.*

*- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora.*

*- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.*

***V. Efecte secundare***

***Managementul efectelor secundare mediate imun*** *-* ***a se vedea cap. V de la pct. 1***

***VI. Întreruperea tratamentului***

*Tratamentul cu atezolizumab se opreşte definitiv în următoarele situaţii:*

*- apariţia progresiei imagistice a bolii dacă nu există beneficiu clinic sau dacă există şi progresie clinică (simptomatică)*

*- apariţia unei toxicităţi care devine imposibil de gestionat,*

*- apariţia unei reacţii adverse severe mediată imun (gradul 4, ameninţătoare de viaţă) sau reapariţia unei reacţii de gradul 3 (cu excepţia anumitor endocrinopatii); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.*

*- la decizia medicului/pacientului.*

***VII. Prescriptori:***

*Medici specialişti oncologie medicală (iniţierea şi continuarea tratamentului cu Atezolizumab).*

***5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum)***

*Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin* ***codul 102*** *(conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***I. Criterii de includere:***

*• vârsta >/= 18 ani*

*• diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienţilor deja diagnosticaţi cu ciroză*

*• status de performanţă ECOG-0-2*

*• pacienţii cu HCC netrataţi anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) şi/sau locale*

*• pacienţii care au contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a comorbidităţilor asociate sau pacienţii cu HCC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală*

*• dintre pacienţii cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A*

*• înainte de iniţierea tratamentului pacienţii trebuie să efectueze EDS şi varicele esofagiene trebuie evaluate şi tratate conform standardelor; pentru pacienţii care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de iniţierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii*

*• pentru pacienţii cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie iniţiat cu cel puţin 14 zile înainte de iniţierea tratamentului oncologic*

*• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant)*

***II. Criterii de excludere:***

*• HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte - colangiocarcinom şi HCC*

*• pacienţii cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare*

*• ascita moderată sau severă*

*• istoric de encefalopatie hepatică*

*• coinfecţia cu VHB şi VHC - pacienţii cu antecedente de infecţie cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt consideraţi neinfectaţi cu VHC şi sunt eligibili pentru tratament*

*• metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*• alte afecţiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab\*)*

*\*) După o evaluare atentă a riscului potenţial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.*

***III. Tratament***

***Doza şi mod de administrare:***

*Doza recomandată de Atezolizumab este de 1.200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeaşi zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.*

***Durata tratamentului***

*Tratamentul se continuă până la* ***pierderea beneficiului clinic*** *sau* ***toxicitate inacceptabilă****. La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

***Modificarea dozei:***

*• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.*

*• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.*

*• Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă revine la gradul </= 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la </= 10 mg prednison sau echivalent.*

*• Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.*

*Pacienţii pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) şi pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariţia toxicităţii inacceptabile asociate cu un singur agent.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

*Insuficienţa renală:*

*Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există date privind insuficienţa renală severă.*

*Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există date privind insuficienţa renală severă.*

*Insuficienţa hepatică:*

*Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficienţa hepatică severă.*

*Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficienţa hepatică severă.*

*Sarcina:*

*Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.*

*Alăptarea:*

*Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.*

*Fertilitatea*

*Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilităţii.*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*• Examen imagistic - examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cât posibil la intervale de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant*

*• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar*

*• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant*

***V. Efecte secundare.***

***Managementul efectelor secundare mediate imun: a se vedea cap. V de la pct. 1***

*Cele mai frecvente reacţii adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creşteri ale transaminazelor, prurit/erupţii cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipaţie, creşterea bilirubinei serice, greaţă, tuse, reacţii infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie şi eritrodisestezie palmo-plantară.*

***Reacţii infuzionale:***

*În cazul reacţiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate creşte timpul de perfuzie la 60 - 90 min.*

*Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.*

*Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii infuzionale de grad 3 sau 4.*

***Măsuri de precauţie specifice HCC:***

*Pacienţii trataţi cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie şi au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potenţial letal, la pacienţii cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.*

*La pacienţii cu HCC, screening-ul şi tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinaţia de atezolizumab şi bevacizumab.*

*Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.*

*Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte şi periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, aşa cum este indicat clinic.*

***VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului:***

*• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.*

*Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului*

*• Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

*• Decizia medicului sau a pacientului.*

***VII. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 156, cod (L01XE02): DCI GEFITINIBUM**

**Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular**

**I. Indicaţii:** - pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutaţii ale tirozinkinazei receptorului factorului de creştere epidermal uman EGFR\_TK

**II. Criterii de includere:**

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-3

c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);

d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR - din ţesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienţi care:

1. nu au fost trataţi anterior

2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 şi au fost refractari sau au prezentat intoleranţă la aceasta (această indicaţie nu este valabilă pentru pacienţi fără mutaţie activatoare EGFR)

3. au beneficiat de chimioterapie până la obţinerea rezultatului pozitiv pentru mutaţie activatoare a EGFR

**III. Criterii de excludere/întrerupere:**

a) co-morbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:

- diaree severă şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienţi cu factori de risc agravanţi precum simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicaţii;

- perforaţie gastro-intestinală (prezenţa factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicaţie concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezenţa metastazelor intestinale)

- manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe

- keratită ulcerativă

- afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză.

- simptome acute pulmonare noi inexplicabile şi/sau progresive cum sunt dispneea, tusea şi febra - suspiciunea prezenţei Bolii Interstiţiale Pulmonare (BIP);

- fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)

b) sarcina/alăptarea;

c) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

d) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;

e) intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

**IV. Durata tratamentului:** în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);

**V. TRATAMENT**

**Doze**

Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

**Copii şi adolescenţi**

Siguranţa şi eficacitatea GEFITINIB la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

**Insuficienţă hepatică**

Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentraţii plasmatice crescute de gefitinib. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse. Concentraţiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienţii cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline şi bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

**Insuficienţă renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei > 20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienţii cu un clearance al creatininei </= 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauţie şi la aceste valori.

**Pacienţi vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.

**Metabolizatori lenţi de CYP2D6**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse.

**Inductorii CYP3A4**

Pot creşte metabolizarea gefitinib şi reduce concentraţiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conţin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului şi trebuie evitată.

**Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H2**

Medicamentele care determină creşteri semnificativ susţinute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H2 pot reduce biodisponibilitatea şi concentraţiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar.

**Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate**

Situaţia pacienţilor cu diaree greu tolerată sau cu reacţii adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienţilor care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv şi trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

**Mod de administrare**

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghiţit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluţia obţinută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute).

Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluţia poate fi administrată şi printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

**VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)**

• Boala interstiţială pulmonară (BIP)

• Hepato-toxicitate şi insuficienţă hepatică severă

• diaree, greaţă, vărsături sau anorexie, severe sau persistente

• stomatita moderată sau severă, persistentă

• reacţiile cutanate severe (care includ erupţii cutanate, acnee, xerodermie şi prurit)

• diagnostic de keratită ulcerativă sau apariţia următoarelor simptome: inflamaţia ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere înceţoşată, durere oculară şi/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgenţă

• Hemoragii, de exemplu epistaxis şi/sau hematuria

• Pancreatită, perforaţie gastro-intestinală

• Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson şi eritem multiform

• Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib

• dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

**VII. Monitorizare:**

• imagistic (ex CT, +/- PET-CT);

• funcţia renală şi electroliţii plasmatici, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare.

• este necesară evaluarea periodică a funcţiei hepatice la pacienţii cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice

• este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină

• pacienţii trataţi concomitent cu warfarină şi gefitinib trebuie frecvent monitorizaţi pentru detectarea variaţiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariţia hemoragiilor.

**VIII. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală.**

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 157, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM**

**Indicaţie:**

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)

2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)

3. La copii şi adolescenţi nou diagnosticaţi cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

**Criterii de includere:**

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.

- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare

- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.

- Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.

- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

**Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Tratament:**

**A. Doze:**

- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.

- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral

- La pacienţii adulţi cu LMC şi LAL Ph+ care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată, este permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)

- Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii

- La copii şi adolescenţi doza recomandată se stabileşte în funcţie de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutăţii corporale o impune.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Greutate corporală (kg) | Doza zilnică (mg) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 10 până la mai puţin de 20 kg | 40 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 20 până la mai puţin de 30 kg | 60 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 30 până la mai puţin de 45 kg | 70 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| cel puţin 45 de kg | 100 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Următoarele creşteri ale dozei, sunt recomandate la copiii şi adolescenţii care nu obţin un răspuns hematologic, citogenetic şi molecular la momentele de referinţă recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Comprimate| Doza (doza maximă/zi)| |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Doza iniţială | Creştere |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 40 mg | 50 mg |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 60 mg | 70 mg |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 70 mg | 90 mg |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 100 mg | 120 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**B. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

**C. Ajustări sau modificări ale dozei:**

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):

• LMC în fază cronică (doză iniţială 100 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 50.000/mmc se opreşte tratamentul; când neutrofilele cresc >/= 1000/mmc şi trombocitele >/= 50.000/mmc se reia tratamentul la doza iniţială.

- În caz de recurenţă, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce şi mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienţii nou diagnosticaţi) sau se opreşte tratamentul (la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară, inclusiv imatinib).

• LMC în fază accelerată sau blastică şi LAL Ph+ (doză iniţială 140 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 10.000/mmc se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);

- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul; când neutrofilele >/= 1000/mmc şi trombocitele >/= 20.000/mmc se reia tratamentul la doza de start iniţială.

- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).

- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- **Toxicitate nehematologică:**

• reacţie adversă non-hematologică moderată, de grad 2:

- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse; tratamentul se reia cu aceeaşi doză în cazul în care este prima apariţie a reacţiei adverse şi în doză redusă în cazul unei recurenţe.

• reacţii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:

- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse şi poate fi reluat conform necesităţilor la o doză redusă în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse

**Monitorizarea tratamentului:**

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

- dasatinib este asociat cu retenţia de fluide; monitorizare atentă a pacienţilor, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacţii adverse) şi gestionarea promptă a manifestărilor apărute

- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea dasatinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.

- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

**Criterii de întrerupere a tratamentului:**

1. Intoleranţă la tratament

2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

**Prescriptori:**

- iniţierea la pacienţii adulţi se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz

- continuarea tratamentului la pacienţii adulţi se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

- iniţierea la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică

- continuarea tratamentului la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 158, cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM**

**I. Definiţia afecţiunii** - neoplasm mamar

**II. Stadializarea neoplasmului mamar** - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

**III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:**

a) pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică şi receptori hormonali prezenţi (receptori de estrogen [ER] şi/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.

Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare **in situ** ISH pentru HER2;

b) în asociere cu capecitabină, la pacienţii cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline şi taxani şi terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

**IV. Criterii de includere:**

• pacienţi care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicaţia de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;

• pacienţi care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicaţia de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;

• femei în postmenopauză;

• neoplasm de sân stadiul IV;

• tumori pozitive ER şi/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);

• fracţia de ejecţie cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);

• scor ECOG 0-2.

**V. Criterii de excludere:**

• determinări secundare în criza viscerală;

• insuficienţă cardiacă simptomatică;

• reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului;

• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări

Au fost raportate:

• scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potenţialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauţie la administrarea lapatinib în afecţiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);

• boală pulmonară interstiţială şi pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă şi poate determina insuficienţă respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morţii fiind incertă;

• hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1\*02:01 şi DRB1\*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă;

• se recomandă administrarea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă;

• diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;

• reacţii cutanate grave;

• se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;

• se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 şi/sau CYP2C8, şi a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea şi absorbţia lapatinibului.

Contraindicaţii:

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

**VI. Tratament**

Doza recomandată şi mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază sau capecitabina

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250 - 1.500 mg/zi în funcţie de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puţin o oră înainte sau cu cel puţin o oră după ingestia de alimente.

Pacienţii vârstnici: datele obţinute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferenţe în eficacitatea şi siguranţa asocierii lapatinib + letrozol la pacienţi cu vârsta >/= 65 de ani şi < 65 de ani.

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea utilizării lapatinib la pacienţi cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficienţă renală: la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă se recomandă prudenţă, întrucât nu există date disponibile.

Insuficienţă hepatică: administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudenţă. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Ajustări ale dozei

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

• simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puţin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);

• simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;

• diaree de gradul 4 NCI CTCAE;

• diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicaţii (crampe abdominale moderate spre severe, greaţă sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanţă scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puţin;

• toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reiniţierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1.250 mg/zi);

• modificările funcţiei hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;

• eritem multiform sau reacţii care pun viaţa în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

**VII. Monitorizarea tratamentului:**

• imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;

• înainte de începerea tratamentului şi apoi lunar - determinarea toxicităţii hepatice prin examen biochimic;

• periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) şi FEVS;

• depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

• identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

**VIII. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 159, cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM**

**Indicaţie:**

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

**Criterii de includere:**

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienţilor adulţi şi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,

- leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib

- pacienţi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib

**Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Tratament:**

**A. Doze:**

• **Pacienţii adulţi** - doza recomandată de Nilotinib este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),

- 400 mg de două ori pe zi la pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară (tratament de linia a doua).

• **Pacienţii pediatrici** - dozele sunt individualizate în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m2)

- Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m2 de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropriată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1).

Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentraţii diferite pentru a se obţine doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m2 de două ori pe zi

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Suprafaţă | Doza în mg |

| corporală (SC) | (de două ori |

| | pe zi) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Până la 0,32 m2| 50 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 0,33 - 0,54 m2 | 100 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 0,55 - 0,76 m2 | 150 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 0,77 - 0,97 m2 | 200 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 0,98 - 1,19 m2 | 250 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1,20 - 1,41 m2 | 300 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1,42 - 1,63 m2 | 350 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| >/= 1,64 m2 | 400 mg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) Nu există experienţă privind tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta sub 2 ani.

\*) Nu există date la pacienţii copii şi adolescenţi recent diagnosticaţi, cu vârsta sub 10 ani, şi

\*) există date limitate la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.

- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

**B. Ajustări sau modificări ale dozei:**

- În cazul apariţiei **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| LGC în fază cronică, | NAN\*) < | 1. Tratamentul cu Nilotinib |

| recent diagnosticată, | 1,0 x 109/l | trebuie întrerupt şi |

| în cazul administrării| şi/sau | hemoleucograma trebuie |

| dozei de 300 mg de | numărul de | monitorizată. |

| două ori pe zi şi LGC | trombocite | 2. Tratamentul trebuie reluat|

| care prezintă | < 50 x 109/l| în decurs de 2 săptămâni după|

| rezistenţă sau | | ce NAN > 1,0 x 109/l şi/sau |

| intoleranţă la | | numărul de trombocite > |

| imatinib, în fază | | 50 x 109/l. |

| cronică în cazul | | 3. Dacă valorile |

| administrării dozei | | hemoleucogramei rămân |

| de 400 mg de două ori | | scăzute, poate fi necesară |

| pe zi | | reducerea dozei la 400 mg o |

| | | dată pe zi. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| CML care prezintă | NAN\*) < | 1. Tratamentul cu Nilotinib |

| rezistenţă sau | 0,5 x 109/l | trebuie întrerupt şi |

| intoleranţă la | şi/sau | hemoleucograma trebuie |

| imatinib în cazul | numărul de | monitorizată. |

| administrării dozei de| trombocite | 2. Tratamentul trebuie reluat|

| 400 mg de două ori pe | < 10 x 109/l| în decurs de 2 săptămâni după|

| zi | | ce NAN > 1,0 x 109/l şi/sau |

| | | numărul de trombocite > |

| | | 20 x 109/l. |

| | | 3. Dacă valorile |

| | | hemoleucogramei rămân |

| | | scăzute, poate fi necesară |

| | | reducerea dozei la 400 mg o |

| | | dată pe zi. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) NAN = numărul absolut de neutrofile

• Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:

- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.

- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată.

• **Creşteri ale valorilor lipazemiei:**

- în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.

- valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

• **Creşteri ale valorilor bilirubinemiei** şi ale concentraţiilor plasmatice ale **transaminazelor hepatice:**

- în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.

- valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

**Monitorizarea tratamentului:**

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea nilotinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

**Criterii de întrerupere a tratamentului:**

1. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib ca terapie de prima linie şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib 300 mg X 2/zi pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:

• Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară

- la 4 săptămâni în primul an

- la 6 săptămâni în al doilea an

- apoi la 12 săptămâni

• monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL </= 0.0032%IS)

• pentru pacienţii care pierd MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL </= 0.01%IS) dar nu MMR (MMR = BCR-ABL/ABL </= 0.1%IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului, nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 săptămâni până când nivelele BCR-ABL revin la un nivel între MR4 şi MR4.5. Pacienţii care îşi menţin nivelele BCR-ABL între MMR şi MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.

• Pacienţilor care pierd MMR trebuie să li se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau cu o doză redusă de 400 mg/zi dacă pacientul a utilizat o doză redusă înaintea întreruperii terapiei. Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR şi apoi la 12 săptămâni.

2. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:

• Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară

a. la 4 săptămâni în primul an

b. la 6 săptămâni în al doilea an

c. apoi la 12 săptămâni

• monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL </= 0.0032%IS)

• la pacienţii cu pierdere confirmată a MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL </= 0.01%IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidenţiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major (MMR = BCR-ABL/ABL </= 0.1% IS) trebuie să se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii.

• Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau 400 mg X 2/zi.

• Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR sau MR4 şi apoi la 12 săptămâni.

3. Intoleranţă la tratament

4. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

**Prescriptori:**

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică.

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competenţe sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Partea a II-a a anexei nr. 1 se găseşte în Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 - Partea a II-a, iar Partea a III-a a anexei nr. 1, precum şi anexele nr. 2 şi 3 se găsesc în Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 - Partea a III-a.*

**#B**

---------------