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

**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.*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021, precum şi partea I a anexei nr. 1 se găsesc în Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 - Partea I.*

**#B**

ANEXA 1

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 160, cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA)**

**I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

• pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenţie neurochirurgicală de urgenţă sau care nu poate fi operat;

• prezenţa a cel puţin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);

• creşterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;

• vârsta >= 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• pacienţii cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenţia chirurgicală este indicată;

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

3. Doze şi mod de administrare

• Doza iniţială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienţilor cu ASCG este 4,5 mg/m2, concentraţiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.

• Dozarea se va face individualizat în funcţie de suprafaţa corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălţimea (h) în centimetri: SC = (W 0,425 x H 0,725) x 0,007184.

• Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentraţiile de 5 până la 15 ng/ml.

• Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în limita intervalului-ţintă, pentru a se obţine eficacitatea optimă, în funcţie de tolerabilitate.

• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală stabilă.

• Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţia cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentraţia sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

• Recomandările privind dozele la pacienţii copii şi adolescenţi cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienţii adulţi cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienţii trataţi pentru ASCG.

• Concentraţiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza iniţială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după iniţierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

• volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;

• investigaţii imagistice (IRM):

a. la fiecare 3 luni în primul an de tratament;

b. la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice IRM);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiţii): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienţilor care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicaţia pentru care este administrat şi pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

**II. Indicaţii: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)**

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

• pacienţi adulţi cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariţiei de complicaţii (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezenţa anevrismului sau prezenţa tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenţie chirurgicală imediată;

• leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie (evidenţă de categorie 1);

• creşterea în dimensiuni a angiolipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

• evaluarea funcţiei renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• pacienţii cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenţia chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

3. Doze şi mod de administrare

• Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.

• Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

• Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.

• Hipertensiunea la pacienţii cu AML trebuie tratată de primă intenţie cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii trataţi cu un inhibitor de mTOR (evidenţă de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opţiune ce va fi luată în considerare pentru pacienţii trataţi pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după iniţierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

• volumul angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;

• investigaţii imagistice (CT sau RMN):

- la fiecare 6 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;

- RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul iniţial;

• evaluarea cel puţin anuală a funcţiei renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice RMN);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiţii): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienţilor care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicaţia pentru care este administrat şi pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie, neurologie şi neurologie pediatrică (după confirmarea diagnosticului de angiomiolipom renal de către nefrolog/urolog). Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

**III. Indicaţii: epilepsii rezistente la tratamentul anticonvulsivant\*) asociate complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

• pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste această vârstă, ale căror crize epileptice rezistente\*) la tratamentul anticonvulsivant, cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase.

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

\*) Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deşi au fost administrate cel puţin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate şi administrate corect, în monoterapie şi/sau combinaţie.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alţi derivaţi de rapamicină sau la oricare dintre excipienţi;

• pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă;

• pacienţi care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze şi mod de administrare

• Doza iniţială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienţilor cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.

• Pentru a obţine doza dorită pot fi combinate concentraţii diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza iniţială de everolimus la pacienţii cu convulsii refractare asociate CST

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

| Vârsta | Doza iniţială fără | Doza iniţială cu |

| | administrarea concomitentă | administrarea concomitentă |

| | a unui inductor CYP3A4/PgP | a unui inductor CYP3A4/PgP |

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

| < 6 ani | 6 mg/m2 | 9 mg/m2 |

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

| >/= 6 ani | 5 mg/m2 | 8 mg/m2 |

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

Recomandările privind dozele pentru pacienţii copii şi adolescenţi sunt conforme cu cele pentru populaţia adultă, cu excepţia pacienţilor cu vârsta cuprinsă între 2 ani şi sub 6 ani şi pacienţii cu insuficienţă hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la minimum o săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţii plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în intervalul-ţintă pentru obţinerea eficacităţii optime, în funcţie de tolerabilitate.

• Creşterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obţine concentraţia plasmatică ţintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranţa, terapiile administrate concomitent şi concentraţia plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: noua doză de everolimus = doza curentă x (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).

• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală stabilă.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

• Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• lipsa eficacităţii clinice (lipsa scăderii sau exacerbarea frecvenţei crizelor epileptice);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiţii): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienţilor care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicaţia pentru care este administrat şi pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS***

***1. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE***

***I. Indicaţii*** *- Carcinom renal*

***II. Criterii de includere***

*1. Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)*

*2. Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)*

*3. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani*

*4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate*

*5. Tratamentul anterior cu cytokine şi/sau inhibitori FCEV*

***III. Criterii de excludere:***

*1. Pacienţi aflaţi sub tratament cronic cu corticosteroizi (> 5 mg/zi prednison sau echivalent) sau alţi agenţi imunosupresivi,*

*2. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),*

*3. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,*

*4. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.*

*5. Histologie de sarcom renal*

***IV. Posologie***

***Doza recomandată şi mod de administrare:***

*Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.*

*Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.*

***Atenţionări:***

*Au fost raportate:*

*• pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal,*

*• infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică) şi ocazional, letale,*

*• reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,*

*• ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală,*

*• cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.*

***Ajustări ale dozei:***

*Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.*

*Pacienţii vârstnici (>/= 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.*

*Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.*

*Insuficienţă hepatică:*

*- uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;*

*- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;*

*- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul.*

*În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită.*

*Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.*

***V. Monitorizare***

*• imagistic - evaluarea prin ex. CT/RMN;*

*• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă*

*• frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,*

*• periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită; apariţiei ulceraţiilor bucale; apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

***Întreruperea temporară:*** *până la ameliorarea simptomelor (grad </= 1) şi reiniţierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):*

*• pneumonită neinfecţioasă grad 2,3;*

*• stomatită grad 2,3;*

*• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, şi grad 3,*

*• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,*

*• trombocitopenie - grad 2 (< 75, >/= 50 x 109/I), până la revenirea la grad </= 1 (>/= 75 x 109/I), grad 3 şi 4 (< 50 x 109/I), până la revenirea la grad </= 1 (>/= 75 x 109/I), neutropenie - grad 3 (> 1, >/= 0,5 x 109/l), până la revenirea la grad < 2 (>/= 1 x 109/I), grad 4 (< 0,5 x 109/I), până la revenirea la grad </= 2,*

*• neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad </= 2 (>/= 1,25 x 109/I) şi dispariţia febrei.*

***Întreruperea definitivă*** *a tratamentului se recomandă în caz de:*

*• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,*

*• stomatită - grad 4,*

*• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,*

*• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,*

*• neutropenie febrilă - grad 4.*

*• decizia medicului sau a pacientului*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***VII. Prescriptori***

*Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

***2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE***

***I. Indicaţie*** *- Tumori neuroendocrine nefuncţionale, nerezecabile sau metastatice, bine diferenţiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulţi cu boală progresivă.*

***II. Criterii de includere***

*1. Tumora neuro-endocrină bine diferenţiată (confirmat histologic)*

*2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)*

*3. Origine pulmonară sau gastro-intestinală (localizarea tumorii primare)*

*4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate*

*5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani*

***III. Criterii de excludere:***

*1. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)*

*2. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic*

*3. Boala slab diferenţiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut.*

***IV. Posologie***

***Doza recomandată şi mod de administrare:***

*Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.*

*Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.*

***Atenţionări:*** *Au fost raportate:*

*1. pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal)*

*2. infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică şi ocazional, letale)*

*3. reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem*

*4. ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală*

*5. cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.*

***Ajustări ale dozei:***

*Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.*

***Pacienţii vârstnici (>/= 65 ani):*** *Nu este necesară ajustarea dozei.*

***Insuficienţă renală:*** *Nu este necesară ajustarea dozei.*

***Insuficienţă hepatică:***

*- uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;*

*- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;*

*- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.*

***V. Monitorizare***

*• imagistic - evaluare periodică prin ex. CT/RMN;*

*• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - glicemie, funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă*

*• periodic - depistarea simptomelor care pot indica:*

*- boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;*

*- apariţiei ulceraţiilor bucale;*

*- apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

***Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant*** *- până la ameliorarea simptomelor (grad </= 1) şi reiniţierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariţiei unor toxicităţi gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie - grad 3, trombocitopenie - grad 2 - 4, neuropenie - grad 3 - 4).*

***Întreruperea definitivă*** *a tratamentului se recomandă în caz de:*

*• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,*

*• stomatită - grad 4,*

*• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,*

*• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,*

*• neutropenie febrilă - grad 4.*

*• decizia medicului sau a pacientului*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***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**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 162, cod (L01XE11): DCI PAZOPANIBUM**

**A. Indicaţia - Sarcoame de părţi moi**

**I. Criterii de iniţiere a tratamentului:**

Tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boală metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

**Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

**II. Criterii de includere:**

a) Vârstă > 18 ani

b) ECOG 0-1

c) Funcţie hematologică, renală, hepatică şi cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

d) Diagnostic histopatologic de sarcom de ţesuturi moi, cu excepţia subtipurilor precizate în criteriile de excludere

e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

**III. Criterii de excludere:**

a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), **dermatofibrosarcoma protuberans**, sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului

b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni

c) ICC clasa III - IV NYHA

d) Tulburări gastrointestinale severe

e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenţi anti-VEGF

f) Sarcină

g) hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Criterii de reducere a dozei:**

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)

b) Criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului

c) Apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile

d) Apariţia pneumonitei interstiţiale

e) Apariţia ICC simptomatice

f) Apariţia QTc prelungit

g) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

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

| **Valori ale** | **Modificarea dozei** |

| **testelor** | |

| **hepatice** | |

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

| Creşterea | Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia |

| valorilor | monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până|

| serice ale | când transaminazele revin la valori de gradul I sau|

| transaminazelor| la valorile iniţiale. |

| între 3 şi | |

| 8 x LSN | |

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

| Creşterea | Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când |

| valorilor | transaminazele revin la valori de gradul I sau la |

| serice ale | valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul |

| transaminazelor| potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib|

| > 8 x LSN | depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va |

| | relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400|

| | mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor |

| | hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După |

| | reluarea administrării pazopanib, dacă reapar |

| | creşteri ale valorilor plasmatice ale |

| | transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib|

| | trebuie întrerupt definitiv. |

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

| Creşterea | Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. |

| valorilor | Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la |

| serice ale | valori de gradul I sau la valorile iniţiale. |

| transaminazelor| Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi |

| > 3 x LSN | cu sindrom Gilbert poate să apară |

| concomitent cu | hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. |

| creşterea | În cazul pacienţilor care prezintă doar o |

| bilirubinemiei | hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom |

| > 2 x LSN | Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a |

| | ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările |

| | prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT |

| | (a se vedea rândul 1). |

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

**V. Durata tratamentului:** Tratamentul continuă până la progresia bolii în absenţa beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

**VI. Forma de administrare:**

Doza: 800 mg/zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puţin o oră înainte de masă sau la cel puţin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

**VII. Monitorizare:** se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc)

**VIII. Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**B. Indicaţia - Carcinomul renal**

**I. Criterii de iniţiere a tratamentului** - Pazopanib este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. 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:**

a) diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare

b) stadiu avansat al bolii dovedit imagistic

c) pacienţi care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepţia celor care au primit tratament anterior cu citokine

d) vârstă > 18 ani

e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

f) valori normale ale TA.

**III. Criterii de excludere:**

a) metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)

b) infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni

c) insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

d) hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

e) ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

f) diateze hemoragice, coagulopatii

g) plăgi dehiscente

h) fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

i) tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

j) sarcină, alăptare

k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

**Atenţionări:**

**1. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor:**

• **care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,**

• **cu risc de hemoragie semnificativ crescut,**

• **cu risc de perforaţii sau fistule gastro-intestinale,**

• **cu interval QT prelungit preexistent,**

• **care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,**

• **cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.**

**2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.**

**3. Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.**

**4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.**

**Pacienţii pediatrici:** Siguranţa şi eficacitatea pazopanibului la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Contraindicaţii:** Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

**V. Doza recomandată şi mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic.

**Pacienţii vârstnici:** Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de peste 65 de ani.

**Insuficienţă renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experienţă privind utilizarea pazopanib.

**Insuficienţă hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

**Ajustări ale dozei:** se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse.

**IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);

b) criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;

c) apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

d) apariţia bolii pulmonare interstiţiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;

e) apariţia ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;

f) scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

g) prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

h) apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;

i) apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;

j) apariţia evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;

k) apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;

l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

m) apariţia sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;

n) creşterea bilirubinei peste creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib

o) creşterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;

p) În cazul hepatotoxicităţii induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:

- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN:** se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale

- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN:** se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN:** Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.

**V. Durata tratamentului:** Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

1. imagistic, prin examen CT/RMN;

2. periodic, pentru determinarea toxicităţii hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice;

3. periodic, pentru evaluarea modificărilor TA şi electrocardiografice (interval QTc);

4. periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

5. periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;

6. periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;

7. periodic, pentru identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);

8. periodic, în vederea identificării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană;

9. periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

**VII. Prescriptori**

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. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM**

**I. Indicaţii:**

Carcinomul medular tiroidian agresiv şi simptomatic, la pacienţi cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

**II. Criterii de includere:**

a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic

b) Vârstă > 5 ani

c) ECOG 0-2

d) poate beneficia de tratament şi un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)

e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant

f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)

g) Statusul mutaţiei RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienţii la care mutaţia genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de iniţiere a tratamentului va fi luată individual, în funcţie de evaluarea raportului risc-beneficiu.

**III. Criterii de excludere:**

a) Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)

b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)

c) Sarcină/alăptare

d) Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.

f) Istoric de torsada vârfurilor

g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida şi

Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid şi Dofetilid.

**IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):**

a) Toxicitatea cutanată.

b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.

c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib

d) Insuficienţă cardiacă - La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

e) Alungirea intervalului QT - este dependenţa de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la iniţierea tratamentului, la 1, 3, 6 şi 12 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puţin un an. Se recomandă şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleaşi perioade.

După reducerea dozei de vandetanib datorită alungirii QT, trebuie aplicată aceeaşi schemă de monitorizare, precum şi după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienţii care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc >/= 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

f) Diaree - Pentru tratamentul diareii, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc şi electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.

g) Creşteri ale concentraţiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienţii trataţi cu vandetanib. Majoritatea creşterilor concentraţiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1 - 2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.

h) Boală interstiţială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienţii trataţi cu vandetanib şi unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea şi febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt şi trebuie iniţiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv şi pacientul trebuie tratat adecvat.

i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă - SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral şi observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu şi fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie şi status mintal modificat.

j) Inductori ai CYP3A4 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit etc.).

**V. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic;

**VI. Forma de administrare:**

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeaşi oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicaţia medicului curant.

Doze la copii şi adolescenţi

Aria Doza iniţială Creşterea dozei Scăderea dozei

suprafeţei (mg)a (mg)b atunci când (mg)c

corporale este bine tolerată,

(m2) după 8 săptămâni de

administrare a

dozei iniţiale

0,7 - < 0,9 100 în fiecare 100 zilnic -

a doua zi

0,9 - < 1,2 100 zilnic Schemă pentru 100 în fiecare

7 zile: a doua zi

100-200-100-200-

100-200-100

1,2 - < 1,6 Schemă pentru 200 zilnic 100 zilnic

7 zile:

100-200-100-200-

100-200-100

>/= 1,6 200 zilnic 300 zilnic Schemă pentru

7 zile:

100-200-100-200-

100-200-100

a Doza iniţială este doza cu care trebuie început tratamentul.

b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m2 nu au fost investigate în studiile clinice la copii şi adolescenţi.

c Pacienţii cu o reacţie adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puţin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacţiile adverse s-au remis complet.

Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

**VII. Monitorizare:**

- imagistic - CT/RMN iniţial la 3 luni după iniţierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni

- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni

- TA şi EKG (interval QTc) şi electroliţi (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant

- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni

La pacienţii la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM**

**I. Definiţia afecţiunii** - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi netrataţi anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienţii cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidenţă mutaţia activatoare genei Receptorului Factorului de Creştere Epidermal (EGFR).

**II. Criterii de includere:**

a) vârstă > 18 ani

b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV

c) mutaţie activatoare a genei receptorul factorului de creştere epidermal (EGFR) prezentă

d) fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Nota:

1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrată cu peste 6 luni în urmă.

2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.

3) Dacă s-a întârziat determinarea mutaţiei EGFR activatoare şi pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice şi ulterior la detectarea mutaţiei să se treacă la administrarea de afatinubum.

**III. Criterii de excludere:**

1. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

2. insuficienţă renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienţii cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializaţi)

3. insuficienţă hepatică severă

4. boală pulmonară interstiţială

5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbţie, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)

6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

7. alăptarea, sarcina.

Atenţionări:

1. În cazul în care trebuie administraţi inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi o dată pe zi) după administrarea afatinib.

2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib şi timp de cel puţin 1 lună după ultima doză.

**IV. Tratament**

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza zilnică recomandată iniţial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puţin 3 ore înainte şi cel puţin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunţa la doza omisă.

Pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienţii vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficienţă renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficienţă hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creştere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienţii care tolerează o doză iniţială de 40 mg/zi (de exemplu absenţa diareei, erupţie cutanată tranzitorie, stomatită şi alte reacţii adverse de grad CTCAE > 1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutaţia EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienţi la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacţiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacţii adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului şi reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, aşa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacţiilor adverse

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

| Reacţii adverse | Dozele recomandate |

| CTCAE3\*a) | |

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

| Grad 1 sau Grad 2 | Nu necesită | Nu necesită ajustarea |

| | întrerupere\*b) | dozei |

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

| Grad 2 (prelungită\*c)| Întrerupere până la | Continuare cu reducerea|

| sau intolerabilă) sau| Grad 0 sau Grad 1\*b)| dozei cu câte 10 mg\*d) |

| Grad > 3 | | |

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

Notă

\*a) Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

\*b) în caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

\*c) > 48 de ore de diaree şi/sau > 7 zile de erupţie cutanată tranzitorie

\*d) Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

**V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

• acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstiţială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului şi iniţiat tratamentul corespunzător.

• apariţia diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.

• apariţia reacţiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.

• dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

• dezvoltarea insuficienţei hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului

• apariţia keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

• reducerea fracţiei de ejecţie impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

• apariţia insuficienţei renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).

**VI. Perioada de tratament:** Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

**VII. Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

• imagistic (CT sau RMN sau PET)

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstiţială

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia sau agravarea erupţiilor cutanate.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia reacţiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupţii cutanate/acnee, paronichie şi stomatită) în special la pacienţii de sex feminin, la cei cu greutate mică şi la cei cu insuficienţă renală preexistentă

• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienţii cu factori de risc cardiovascular şi cei cu afecţiuni care pot influenţa FE(VS).

• periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea şi tratarea afecţiunilor oculare

• periodic pentru detectarea insuficienţei renale.

**VIII. Prescriptori**

Iniţierea tratamentului 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. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM**

**I. Indicaţie:**

Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv

**II. Criterii de includere:**

- pacienţi adulţi cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, trataţi anterior cu unul sau mai mulţi inhibitori de tirozinkinază şi la care administrarea de imatinib, nilotinib şi dasatinib nu este considerată o opţiune terapeutică adecvată.

**III. Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Insuficienţă hepatică

**IV. Tratament:**

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.

- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariţie a eşecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

• Manifestări toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:

- dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mmc şi/sau trombocite sub 50.000/mmc: se opreşte bosutinibul până la creşterea neutrofilelor peste 1000/mmc şi a trombocitelor peste 50.000/mmc.

- se reia tratamentul la aceeaşi doză dacă corecţia acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,

- dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.

• Manifestări toxice de cauză nehematologică:

- În cazul apariţiei unei toxicităţi non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt şi acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariţia toxicităţii. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.

- Toxicitate hepatică;

- dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x şi poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5 x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.

- de asemenea, dacă apar creşteri ale transaminazelor >/= 3 x faţă de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2 x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2 x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.

- Diaree severă (grad 3 - 4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacţiile adverse ale Institutului Naţional de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere şi reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicităţii la un grad </= 1.

• insuficienţă renală moderată (valoarea CrCL între 30 şi 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic

• insuficienţă renală severă (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemiaQSLQrg).

- monitorizare hepatică şi renală;

- 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

- 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 bosutinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea bosutinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

- Patologia gastrointestinal preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranţa la tratament

2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

**V. 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 sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM***

***Indicaţie:*** *Melanomul malign*

***I. Indicaţii:***

*Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600*

***II. Criterii de includere***

*- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*- Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic*

*- Prezenţa mutaţiei BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienţii cu melanom malign cu alte tipuri de mutaţii BRAF (altele decât V600E sau V600K).*

***III. Criterii de excludere***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Sarcina şi alăptarea sunt contraindicaţii relative (vezi mai jos punctul IV)*

*- Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF\**

*\* Nota: Pacienţii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat şi alte linii de tratament pot fi retrataţi cu terapie antiBRAF dacă medicul curant consideră raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Această recomandare este prezentă în ghidurile internaţionale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)*

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*1. Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic*

*2. Confirmarea histologică a diagnosticului*

*3. Statusul mutant al BRAF V600*

*4. Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată şi evaluată histopatologic*

*5. Examen ORL*

*6. Examen ginecologic şi urologic*

*7. Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT*

*8. Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu*

***Doze, administrare:***

*Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

*Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.*

***Doze omise***

*Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menţine regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în acelaşi timp. Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

*Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea vemurafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.*

*Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (> 65 de ani).*

*Insuficienţă renală - la pacienţii cu insuficienţă renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie atent monitorizaţi*

*Insuficienţă hepatică - la pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută şi trebuie atent monitorizaţi.*

*Alăptarea - nu se cunoaşte dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuţi/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.*

*Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilităţii. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la şobolani şi câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficienţa contraceptivelor orale (hormonale).*

*Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).*

***Asocierea cu alte medicamente:***

*a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente*

*- Vemurafenib creşte expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)*

*- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.*

*- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauţie şi trebuie monitorizat INR.*

*- Vemurafenib poate creşte expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudenţă şi luată în considerare scăderea dozei şi/sau monitorizarea suplimentară a concentraţiei medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).*

*b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib*

*- Farmacocinetică vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influenţează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).*

*- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menţine eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potenţial inductor mai mic.*

*- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creşteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) şi bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN).*

*Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab şi vemurafenib.*

***Modificarea dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (EA):***

*A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):*

*- se menţine doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.*

*B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3*

*- Prima apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3*

*- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).*

*- A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după întreruperea tratamentului*

*- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).*

*- A 3-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după a 2-a reducere a dozei*

*- Întrerupeţi permanent.*

*C. Grad 4*

*- Prima apariţie a oricărui EA de grad 4*

*- Întrerupeţi permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).*

*- A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 4 sau persistenţa oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei*

*- Întrerupeţi permanent.*

***Observaţii:***

*- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară şi/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)*

*- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.*

*- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*- 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).*

*- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.*

*- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib*

*- EKG, ionograma serică şi examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT.*

*- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităţilor oftalmologice*

*- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic*

***VI. Efecte secundare*** *care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor*

*Reacţie de hipersensibilitate - au fost raportate reacţii grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacţiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupţie cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienţii care prezintă reacţii severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.*

*Reacţii dermatologice - au fost raportate reacţii dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piaţă a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacţia adversă la medicament însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS). La pacienţii care prezintă o reacţie dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.*

*Potenţarea toxicităţii determinate de iradiere - s-a raportat reapariţia leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienţii trataţi cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauţie atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.*

*Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere.*

*Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienţii cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaşte că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) şi valorile electroliţilor (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toţi pacienţii înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament şi după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Iniţierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienţii cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depăşeşte 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate şi factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizaţi. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms şi utilizând o doză mai mică. Dacă creşterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât şi o modificare faţă de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.*

*Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.*

*Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie supuşi unei examinări a capului şi gâtului, constând cel puţin din inspecţia vizuală a mucoasei orale şi palparea ganglionilor limfatici, înaintea iniţierii tratamentului şi la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienţii trebuie supuşi unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului şi la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea şi la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice şi ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la iniţierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.*

*Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.*

*Alte afecţiuni maligne - datorită mecanismului de acţiune, vemurafenib poate determina progresia afecţiunilor maligne asociate cu mutaţii RAS. Trebuie cântărite cu atenţie beneficiile şi riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienţii cu o afecţiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutaţia genei RAS.*

*Afectare vizuală - uveită, irită şi ocluzie a venei retiniene la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie monitorizaţi oftalmologic cu atenţie.*

*Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienţii trataţi cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei şi a lipazei serice precum şi prin teste imagistice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.*

*Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele şi fosfataza alcalină) şi ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea iniţierii tratamentului şi monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului*

*Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creşterea creatininei serice la nefrită interstiţială acută şi necroză tubulară acută.*

*Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului şi monitorizată în timpul tratamentului, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic.*

*Fotosensibilitate - la pacienţii cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate uşoară până la severă. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienţii trebuie sfătuiţi să poarte haine protectoare şi să utilizeze creme cu factor de protecţie mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) şi balsam de buze (factor de protecţie solară >/= 30), pentru a fi protejaţi împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.*

*- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.*

*- 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 sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM**

**I. Indicaţii**

1. Tratamentul de primă intenţie al adulţilor cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv).

2. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)

3. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

**II. Criterii de includere**

• Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH şi/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2

• Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă - funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renale adecvate

**III. Criterii de excludere**

• insuficienţă hepatică severă

• hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Posologie**

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicităţii în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.

**V. Monitorizarea tratamentului**

• Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3 - 6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) şi biochimice.

• Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice şi renale.

**VI. Întreruperea tratamentului**

• Insuficienţă hepatică severă

• Prelungirea intervalului QTc de gradul 4

• Pneumonită

• Creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale.

• A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.

**Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.**

**VII. Prescriptori:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 168, cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM**

**I. Definiţia afecţiunii** - Carcinomul renal

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom renal în stadiu avansat după eşecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

**II. Criterii de includere:**

• diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)

• progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinkinază sau citokine, evidenţiată utilizând criteriile RECIST

• vârstă > 18 ani

• probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:

• FEVS normală.

**III. Criterii de excludere:**

• administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic

• infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni

• TVP, TEP, în ultimele 6 luni

• insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

• ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat

• sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm şi pentru care nu există dovezi de rezoluţie documentate endoscopic

• diateze hemoragice, coagulopatii

• plăgi dehiscente

• fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile

• sarcină.

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

• insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

**Atenţionări:**

• Axitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice şi trombotice sau care au astfel de antecedente.

• Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenţia medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.

• Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

• Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.

• Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

**IV. Tratament**

**Doza recomandată şi mod de administrare:**

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

**Pacienţii vârstnici** (cu vârsta >/= 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

**Insuficienţă renală:** Nu este necesară ajustarea dozei.

**Insuficienţă hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza iniţială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

**Ajustări ale dozei:** Este recomandată creşterea sau scăderea dozei, în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza iniţială de 5 mg de două ori pe zi fără reacţii adverse > gradul 2 (adică fără reacţii adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacţiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepţia cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleaşi criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi şi, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

**Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

1. agravarea insuficienţei cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib

2. persistenţa hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienţii care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului şi reiniţierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.

3. prezenţa semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib

4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib

5. insuficienţa hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)

6. scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului

7. apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei

8. apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului

9. apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

10. apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

• imagistic, prin examen CT/RMN

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficienţă cardiacă

• periodic, pentru evaluarea FEvs

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale şi trataţi corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienţii cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizaţi pentru a depista apariţia hipotensiunii arteriale.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă

• periodic, pentru evaluarea funcţiei tiroidiene

• periodic pentru detectarea creşterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului

• periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariţia evenimentelor venoase embolice şi trombotice şi a evenimentelor arteriale embolice şi trombotice

• periodic pentru depistarea simptomelor de perforaţie gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale

• periodic pentru detectarea afecţiunilor cutanate şi ale ţesutului subcutanat

• periodic pentru depistarea agravării proteinuriei şi apariţia sau agravarea insuficienţei renale

• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.

**VI. Prescriptori** - medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM***

***I. Indicaţie:***

*• Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

*• Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esenţială (TE)*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

*• Policitemia vera (PV)*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere:***

***Mielofibroză***

*• tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi cu:*

*- mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),*

*- mielofibroză post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.*

***Policitemia Vera***

*• tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree*

*- Rezistenţa la hidroxiuree:*

*1. Tromboze sau hemoragii*

***sau***

*2. Simptome persistente legate de boală*

***sau***

*După 3 luni de tratament cu HU la o doză >/= 2 g/zi:*

*a. Necesar de flebotomii pentru a menţine nivelul hematocrit < 45%*

***sau***

*b. Numărul de leucocite > 10 x 109/l şi numărul de trombocite > 400 x 109/l*

***sau***

*c. Reducerea splenomegaliei </= 50% sau eşec în obţinerea dispariţiei simptomatologiei determinate de splenomegalie*

*- Intoleranţă la hidroxiuree*

*1. Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obţine un răspuns complet sau parţial:*

*a. Număr absolut de neutrofile < 1,0 x 109/l sau*

*b. Număr de trombocite < 100 x 109/l sau*

*c. Hemoglobină < 10 g/dl*

***sau***

*2. Toxicitate non-hematologică la orice doză de HU:*

*a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau*

*b. Manifestări mucocutanate sau*

*c. Simptome gastro-intestinale sau*

*d. Pneumonită sau*

*e. Febră*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*2. Sarcina*

*3. Alăptare*

***IV. Criterii de diagnostic:***

***A. Mielofibroză primară*** *(Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):*

*• Criterii majore (obligatorii):*

*- Proliferare megacariocitară şi atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică*

*- Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV şi alte neoplazii mieloide*

*- Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidenţierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.*

*• Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):*

*- Leucoeritroblastoza*

*- Creşterea nivelului seric al LDH*

*- Anemie*

*- Splenomegalie palpabilă*

***B. Mielofibroză secundară post Policitemia Vera (PV) şi post Trombocitemie Esenţială (TE)*** *(Conform IWG-MRT (Internaţional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))*

*• Post PV:*

*- Criterii necesare (obligatorii):*

*- Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS*

*- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)*

*- Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):*

*- Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive*

*- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic*

*- Splenomegalie evolutivă*

*- Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpiraţii nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută*

*• Post TE:*

*- Criterii necesare (obligatorii):*

*- Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS*

*- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)*

*- Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):*

*- Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal*

*- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic*

*- Splenomegalie evolutivă*

*- Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febra de origine necunoscută*

*- Valori crescute ale LDH*

***C. Policitemia vera*** *(Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)*

*• Criterii majore*

*- Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbaţi sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbaţi şi > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.*

*- Biopsie a măduvei osoase care să evidenţieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoţită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).*

*- Prezenţa mutaţiei la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.*

*• Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore şi criteriul minor)*

*- Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.*

***V. Tratament:***

*Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.*

***Doze:***

*• Mielofibroza primară/secundară:*

*Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este:*

*- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100 000/mmc şi 200 000/mmc, şi*

*- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200 000/mmc.*

*- există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mmc şi < 100 000/mmc. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.*

*- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi*

*Ajustările dozei:*

*- Dozele trebuiesc crescute treptat pe baza profilului de siguranţă şi eficacitate.*

*- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mmc sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mmc. După revenirea numărului de trombocite şi neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.*

*- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100 000/mmc, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.*

*- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.*

*- Doza iniţială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.*

*- Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi*

*Insuficienţă renală:*

*- La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza iniţială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienţii cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi.*

*- Doza iniţială la pacienţii cu MF şi boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15 - 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă şi numai în ziua efectuării acesteia.*

*- doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite între 100000/mm3 şi 200000/mm3.*

*- doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite > 200000/mm3.*

*- dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare şedinţă de dializă.*

*Insuficienţă hepatică:*

*- La pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică, doza iniţială recomandată în funcţie de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% şi va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii.*

*• Policitemia vera (PV)*

*Doza iniţială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.*

*Ajustările dozei:*

*- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl şi este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.*

*- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.*

*- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.*

*- doza iniţială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.*

*- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi*

*Insuficienţă renală:*

*- Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi insuficienţă renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.*

*- Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze*

*Insuficienţă hepatică:*

*- La pacienţii cu orice insuficienţă hepatică, doza iniţială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii medicamentului*

*Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.*

***Mod de administrare.***

*Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, atât timp cât există beneficiu clinic care poate fi obţinut (inclusiv) prin ajustarea dozei până la doza maximă tolerată (25 mg de două ori pe zi). Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-şi administreze doza următoare aşa cum este prescrisă.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- înainte de iniţierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).*

*- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicaţiilor clinice.*

*- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creşteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) şi trigliceride).*

*- examinarea cutanată periodică la pacienţii care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase şi carcinom cu celule Merkel, la pacienţii trataţi cu ruxolitinib; celor mai mulţi dintre aceşti pacienţi li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree şi au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fără a putea fi stabilită o relaţie cauzală cu administrarea ruxolitinib.*

*- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))*

*- dacă reducerea lungimii palpabile a splinei după cel puţin 3 luni de tratament cu ruxolitinib în doză optimă este < 25%, se recomandă creşterea dozei în funcţie de numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină*

*- dacă există o creştere cu cel puţin 50% a lungimii splinei faţă de cel mai bun răspuns obţinut, se recomandă creşterea dozei în funcţie de numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină*

*- dacă apare anemie dependentă de transfuzii: cel puţin 4 unităţi de masă eritrocitară în 8 săptămâni, care apar la cel puţin 6 luni de la iniţierea tratamentului cu ruxolitinib, se recomandă scăderea dozei de ruxolitinib*

***Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condiţiile administrării dozei maxime tolerate*

*- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.*

***VI. Prescriptori:***

*1. iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)*

*2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM**

**I. Indicaţia terapeutică**

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost trataţi anterior cu sorafenib

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta >/= 18 ani

• Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienţilor deja diagnosticaţi cu ciroză

• Pacienţi cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecţie, transplant hepatic, ablaţie locală, chimio-embolizare sau Sorafenib

• Eşec al tratamentului anterior cu Sorafenib

• Toleranţă bună la tratamentul anterior cu Sorafenib, definită prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puţin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib

• Funcţie hepatică conservată (în opinia medicului curant)

• Parametri hematologici, hepatici, renali şi de coagulare adecvaţi (în opinia medicului curant)

• status de performanţă ECOG - 0, 1

CRITERII DE EXCLUDERE

• transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic

• tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib

• oprirea definitivă a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicităţii legată de Sorafenib

• afectare cardiacă (în opinia medicului curant)

• insuficienţa hepatică scor Child-Pugh B sau C

**III. Doze şi mod de administrare**

Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei şi măsurile care trebuie luate în cazul reacţiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară - se găsesc în RCPul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, după o masă uşoară care conţine mai puţin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă uşoară (cu un conţinut lipidic scăzut) include 1 porţie de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere şi 1 ceaşcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienţă hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte expunerea, siguranţa şi eficacitatea între pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste) şi cei mai tineri.

**Contraindicaţii**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Monitorizarea tratamentului**

ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:

• Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totală)

• Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serică, INR)

• Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei

• Evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie)

• Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen şi pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eşecul tratamentului** (pacienţii cu progresie radiologică)

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate

- **Decizia medicului**

- **Dorinţa pacientului** de a întrerupe tratamentul

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)**

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranţei globale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi, iar expunerea poate fi crescută la aceşti pacienţi.

Infecţii

Regorafenib a fost asociat cu o incidenţă crescută a infecţiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecţiei, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenţie medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

Perforaţie şi fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienţii care dezvoltă perforaţii sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă şi infarct

La pacienţii care prezintă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Regorafenib până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Regorafenib trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor şi a riscurilor potenţiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenib trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariţiei unei crize hipertensive.

Anevrisme şi disecţii arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenţie în considerare la pacienţii cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la bărbaţi şi femei

Femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar şi după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă şi a riscului pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

**V. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM**

**I. Indicaţii:**

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutaţia BRAF V600.

**II. Criterii de includere**

• Melanom malign avansat local şi sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic şi testat genetic pentru depistarea mutaţiei BRAF V600 E sau K (prezenţa)

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

• Funcţie hepatică adecvată

**III. Criterii de excludere**

• Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)

• Pacienţi în curs de radioterapie sau la mai puţin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia

• Sindrom de alungire a intervalului QT

• Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)

• Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Dabrafenib

• Anomalii funcţionale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

• Alergie la excipienţii Dabrafenib

• Insuficienţă renală

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică:

• hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)

• evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor III C şi IV (CT de regiune toracică nativ + substanţă de contrast şi CT abdomen nativ + substanţă de contrast)

Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

• Prima reducere 100 mg de două ori pe zi

• A doua reducere 75 mg de două ori pe zi

• A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în în funcţie de gradul (CTC-AE\*) oricăror evenimente adverse (EA)

• Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

• Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

• Grad 4

Opriţi permanent tratamentul sau întrerupeţi-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Notă

\* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

**V. Monitorizarea tratamentului:**

• hemoleucograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic

• ECG (QTc) (după primele 12 săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni)

• examen clinic şi imagistic - CT torace şi abdomen nativ şi cu substanţă de contrast

• monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate şi/sau non-cutanate

• evaluare dermatologică a tuturor pacienţilor înaintea iniţierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.

• consult oftalmologie şi monitorizare dacă în timpul tratamentului se constată tulburări de vedere, fotofobie şi dureri la nivelul ochilor

• în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienţii trebuie, ulterior, monitorizaţi (amilaza şi lipaza serică)

• monitorizarea suplimentară a INR la pacienţii care primesc tratament cu dabrafenib şi warfarină

• monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

• Decesul pacientului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)

• Toxicităţi inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmică, creatinină > 1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)

• Temperatura este >/= 38,5°C (la latitudinea medicului curant)

• 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 sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM***

***Indicaţie: Melanomul malign***

***I. Indicaţii:***

***1.*** *Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.*

***2.*** *Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie completă.*

***II. Criterii de includere***

*- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani*

*- Melanom malign avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),*

***sau***

*- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecţia completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicaţia de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)*

*- Prezenţa mutaţiei BRAF V600 (pentru ambele indicaţii)*

*- Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.*

***III. Criterii de excludere***

*- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Alăptarea*

*- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)*

*- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)*

*- Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF\**

*\* Nota: Pacienţii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat şi alte linii de tratament pot fi retrataţi cu terapie antiBRAF dacă medicul curant consideră raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Această recomandare este prezentă în ghidurile internaţionale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)*

***IV. Posologie***

*Doza recomandată de* ***dabrafenib****, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).*

*Doza recomandată de* ***trametinib****, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.*

*Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.*

*Pentru indicaţia de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenţa (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.*

*Doze omise*

*În cazul omiterii unei doze de* ***dabrafenib****, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.*

*Dacă este omisă o doză de* ***trametinib****, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.*

***Mod de administrare***

*Capsulele de dabrafenib trebuie înghiţite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.*

*Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib şi trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de dabrafenib.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

*Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale dabrafenib care nu au fost observate şi la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.*

*Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 de ani).*

*Insuficienţă renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.*

*Insuficienţă hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.*

*Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.*

*Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.*

*Asocierea cu alte medicamente:*

*• Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.*

***Modificarea dozei:***

*Reguli generale pentru* ***modificări ale dozelor în funcţie de intensitatea evenimentelor adverse*** *- Grad (CTC-AE)\* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:*

*a. Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.*

*b. Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.*

*c. Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.*

***Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:***

*- Doza iniţială - 150 mg de două ori pe zi*

*- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi*

*- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi*

*- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi*

***Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:***

*- Doza iniţială - 2 mg o dată pe zi*

*- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi*

*- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi*

*- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi*

***V. Monitorizarea tratamentului.***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*- Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)*

*- Confirmarea histologică a diagnosticului*

*- Statusul mutant al BRAF V600*

*- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)*

*- Examen ginecologic şi urologic (dacă medicul curant consideră necesar)*

*- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)*

*- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz*

*Evaluare periodică:*

*- 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).*

*- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.*

***VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

***Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor:***

***Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC)*** *- soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.*

***Melanom primar, nou apărut*** *- aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.*

***O altă neoplazie malignă/recurentă non-cutanată*** *- pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului şi al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui şi abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la iniţierea şi la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutaţie BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.*

***Hemoragie*** *- evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore şi hemoragii letale, au avut loc la pacienţii cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.*

***Afectare vizuală*** *- uveită, iridociclită şi irită la pacienţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamaţia oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamaţiei oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.*

***Pirexie*** *- a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Pacienţii cu evenimente febrile neinfecţioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei şi/sau scăderea dozei şi la tratamentul de susţinere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.*

***Scădere FEVS/Insuficienţă ventriculară stângă*** *- s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.*

***Insuficienţă renală*** *- dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context.* ***Evenimente hepatice*** *- se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.*

***Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită*** *- dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeaşi doză.*

***Erupţii cutanate tranzitorii*** *- nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.*

***Rabdomioliză*** *- nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.*

***Pancreatită*** *- pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei şi a lipazei serice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.*

***Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP)*** *- dacă pacienţii prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a braţelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib şi dabrafenib în cazul apariţiei emboliei pulmonare care poate fi letală.*

***Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului***

*-* ***Decesul pacientului***

*-* ***Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.***

*-* ***Toxicitate semnificativă*** *care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.*

*-* ***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 sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM**

**I. Indicaţii terapeutice**

- Pacienţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistenţă la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib sau nilotinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I

- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistenţă la dasatinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I.

**II. Criterii de includere în tratament**

- Adulţi cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutaţie genetică denumită mutaţie T315I:

• leucemie mieloidă cronică (LMC)

• leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

**III. Criterii de excludere**

- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorită riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepţie eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaţilor li se va recomanda să nu procreeze pe parcursul tratamentului)

**IV. Tratament**

Doze

- doza iniţială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)

- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienţii cu LMC-fază cronică care au obţinut un răspuns citogenetic major.

- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică

- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite şi factorii de creştere hematopoietici

- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice şi non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienţii cu reacţii adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creşterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate iniţial, conform indicaţiilor clinice.

- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:

• creşterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentraţiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la </= Gradul 1;

• Pancreatită de gradul 3: Apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;

• Pancreatită de gradul 4: se opreşte administrarea ponatinib.

- când număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,0 x 109/l sau trombocite < 50 x 109/l sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:

• prima apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza iniţială de 45 mg după refacerea NAN >/= 1,5 x 109/l şi trombocite >/= 75 x 109/l

• a doua apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN >/= 1,5 x 109/L şi trombocite >/= 75 x 109/L

• a treia apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN >/= 1,5 x 109/l şi trombocite >/= 75 x 109/l

- în cazul reacţiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienţii ale căror reacţii adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib şi se poate avea în vedere creşterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariţia reacţiei adverse, conform indicaţiilor clinice).

- afectarea funcţiei hepatice: (creştere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib

• apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se monitorizează funcţia hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la </= Gradul 1 (< 3 x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

• apariţie la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia cu doza de 15 mg după recuperare la </= Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

• apariţie la doza de 15 mg: se opreşte administrarea ponatinib

• creşterea AST sau ALT >/= 3 x VN concomitent cu creşterea bilirubinei > 2 x VN şi a fosfatazei alcaline < 2 x VN: se opreşte administrarea ponatinib

**V. Monitorizarea tratamentului**

• înaintea începerii tratamentului

- evaluarea funcţiei cardiace şi vasculare.

- hemoleucogramă completă

- lipaza.

- markerii virali (Ag HBs)

- evaluarea funcţiei hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.

• periodic

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicaţiilor medicului.

- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni şi apoi periodic

- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib**

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului

- reacţii adverse severe (pancreatita grad 4; insuficienţa hepatică severă; ocluzie vasculară etc.)

- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului

- eşecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**VII. Prescriptori:**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 174 cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM***

***1. CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):***

*CABOZANTINIB este indicat în tratamentul carcinom renal non-urotelial în stadiu avansat:*

*1) Ca tratament de primă linie la pacienţii adulţi netrataţi anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil (conform IMDC).*

*2) La pacienţi adulţi care au urmat anterior o terapie ţintită asupra factorului de creştere al endoteliului vascular (FCEV).*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

*CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT*

*Pentru indicaţia nr. 1:*

*• vârsta >/= 18 ani*

*• pacienţi cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom renal non-urotelial*

*• pacienţii cu carcinom renal non-urotelial netrataţi anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil conform IMDC*

*• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2*

*• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant).*

*Pentru indicaţia nr. 2:*

*• vârsta >/= 18 ani*

*• pacienţi cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom renal non-urotelial*

*- Tratament anterior specific (inclusiv ICI - inhibitorii punctelor de control immune - "imunoterapie"), din care cel puţin o linie reprezentată de TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)*

*- Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal*

*- Efecte adverse intolerabile la terapia anterioară (tratament anterior întrerupt definitiv datorită toxicităţii)*

*• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2*

*• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant).*

*CRITERII DE EXCLUDERE*

*Pentru indicaţia nr. 1:*

*• pacienţii cu status de performanţă > 2*

*• pacienţii cu carcinom renal non-urotelial cu risc favorabil conform criteriilor IMDC*

*• pacienţi cu funcţie biologică alterată (în opinia medicului curant)*

*• pacienţi cu afecţiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbţia medicamentului pe cale orală*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*Pentru indicaţia nr. 2:*

*• pacienţii cu status de performanţă > 2*

*• tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al căilor TORC/PI3k/ART sau pacienţi care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib şi au prezentat progresie sau toxicitate*

*• pacienţi cu funcţie biologică alterată (în opinia medicului curant)*

*• pacienţi cu afecţiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbţia medicamentului pe cale orală.*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

***III. Doza şi mod de administrare***

*Pentru carcinomul renal non-urotelial doza recomandată de CABOZANTINIB este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.*

*CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi nu trebuie să fie zdrobite. Pacienţii trebuie instruiţi să nu consume alimente cu cel puţin 2 ore înainte de şi timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.*

*Abordarea reacţiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului şi/sau reducerea dozei de CABOZANTINIB. Atunci când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la următoarea doză.*

*Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariţie a reacţiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:*

*• Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)*

*• Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)*

*• Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei*

*• Evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie)*

*• Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).*

*Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.*

***V. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:*

*-* ***Eşecul tratamentului*** *(pacienţii cu progresie radiologică/deteriorare clinică)*

*-* ***Efecte secundare*** *(toxice) nerecuperate*

*-* ***Decizia medicului***

*-* ***Dorinţa pacientului*** *de a întrerupe tratamentul*

***VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenţie pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. În general, evenimentele care au un debut precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria şi evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamaţii ale mucoaselor, constipaţie, diaree, vărsături).*

***Grupe speciale de pacienţi***

*Pacienţi vârstnici*

*Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta >/= 65 ani).*

*Pacienţi cu insuficienţă renală*

*Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.*

*Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienţi.*

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*

*La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru aceşti pacienţi. Nu există experienţă clinică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la aceşti pacienţi.*

*Pacienţi cu insuficienţă cardiacă*

*Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.*

*Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie*

*Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerele pacienţilor de sex masculin trataţi cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienţii de sex masculin şi feminin, precum şi partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 4 luni după încheierea terapiei.*

*Sarcina*

*Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidenţiat efecte embrio-fetale şi teratogene. Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut.*

*Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.*

*Alăptarea*

*Nu se cunoaşte dacă cabozantinibul şi/sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potenţiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu cabozantinib şi timp de cel puţin 4 luni după încheierea terapiei.*

*Fertilitate*

*Nu există date privind fertilitatea la om.*

***VII. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

***2. CARCINOMUL HEPATOCELULAR (CHC)***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):***

*Cabozantinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulţii care au fost trataţi anterior cu sorafenib.*

***Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.***

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

*CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT*

*- Vârsta >/= 18 ani*

*- Carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil*

*- Tratament anterior cu Sorafenib*

*- Progresie după cel puţin un tratament sistemic anterior pentru CHC*

*- Funcţie hepatică conservată (în opinia medicului curant)*

*- Parametri hematologici, hepatici, renali şi de coagulare adecvaţi (în opinia medicului curant)*

*- Scor Child-Pugh A*

*- Status de performanţă ECOG - 0, 1*

*CRITERII DE EXCLUDERE*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C)*

*- Terapie anterioară cu Cabozantinib*

***III. Tratament şi mod de administrare***

*Doze*

*Doza recomandată de Cabozantinib este de 60 mg o dată pe zi.*

*Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienţii trebuie instruiţi să nu consume alimente cu cel puţin 2 ore înainte de şi timp de o oră după administrarea Cabozantinib.*

*În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la următoarea doză.*

*Ajustări ale dozelor*

*Abordarea reacţiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului şi/sau reducerea dozei de Cabozantinib. Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la următoarea doză*

*Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariţie a reacţiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).*

*Insuficienţă hepatică*

*Nu există experienţă clinică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la aceşti pacienţi.*

*Insuficienţă renală*

*Cabozantinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.*

*Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienţi.*

*Vârstnici*

*Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinib la pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani).*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:*

*- Hemoleucograma cu formula leucocitară*

*- Alte analize de biochimie (creatinină, uree, ionogramă serică, INR, TGO, TGP, bilirubină totală)*

*Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.*

***V. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la:*

*-* ***Eşecul tratamentului*** *(pacienţii cu progresie radiologică sau clinică)*

*-* ***Efecte secundare*** *(toxice) nerecuperate*

*-* ***Decizia medicului***

*-* ***Dorinţa pacientului*** *de a întrerupe tratamentul*

***VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare - a se vedea cap. VI de la pct. 1***

***VII. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*• Leucemie limfatică cronică (LLC)*

*• Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)*

*• Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.*

*• Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT***

*- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)*

*• ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax\*)*

*• pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie sau în în asociere cu bendamustina şi rituximab (BR)*

*• boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit*

*- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie*

*- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom*

*- care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.*

*- cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară - în monoterapie*

*- în asociere cu Rituximab (toate liniile)*

*- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză şi dozări)*

*------------*

*\*) pacienţii adulţi cu LLC netrataţi anterior care sunt în tratament cu ibrutinib în monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinaţia cu Venetoclax dacă se consideră necesar conform modului de administrare din RCP*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- sarcină*

*- insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C*

***IV. TRATAMENT:***

*- comprimate filmate, concentraţie 140 mg, 280 mg, 420 mg şi 560 mg*

*- capsule, concentraţie 140 mg*

***Doze***

*- Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral*

*- Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral*

*- Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral*

***Medicamente asociate***

*-* ***Pentru tratamentul asociat cu R în LLC prima linie***

*- Rituximab 50 mg/m2 IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m2 IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m2 IV, ziua 1, ciclurile 3 - 7*

*-* ***Pentru tratamentul asociat cu R în MW***

*- Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m2 timp de 4 săptămâni consecutive (****săptămânile 1 - 4****) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (****săptămânile 17 - 20****) la un interval de 3 luni*

*-* ***Pentru tratamentul asociat cu BR:***

*- Doza de bendamustină este de 70 mg/m2 administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 şi 3, şi în Ciclurile 2 - 6, în Zilele 1 şi 2 timp de până la 6 cicluri.*

*- Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m2, în primul ciclu, Ziua 1, şi la o doză de 500 mg/m2 în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua\*).*

**#CIN**

***\*)*** *Această sintagmă nu este completă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 44 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023.*

**#M12**

*-* ***Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:***

*- Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 şi 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărţită între ziua 1 (100 mg) şi ziua 2 (900 mg)*

*-* ***Pentru tratamentul asociat cu venetoclax***

*- În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, ibrutinib trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de ibrutinib plus venetoclax.*

*- Venetoclax se administrează zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, şi continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg şi, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic*

*În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeaşi zi. În cazul în care pacientul a omis o doză şi au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare. Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.*

*În cazul utilizării ibrutinib în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca acesta să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeaşi zi.*

***Mod de administrare***

*Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă şi nu trebuie sparte sau mestecate.* ***NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.***

***Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Sarcină*

*- La pacienţii trataţi cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare*

*- La pacienţii cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de titrare a dozei*

***Ajustarea dozelor***

*- Terapia cu ibrutinib trebuie întreruptă în cazul apariţiei insuficienţei cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz de toxicităţi non-hematologice de grad >/= 3, în caz de neutropenie de grad >/= 3 însoţită de infecţie sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea iniţială (de recuperare), se reia terapia cu ibrutinib la doza recomandată conform tabelelor de mai jos.*

*Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficienţă cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Evenimente*** *|* ***Apariţia*** *|* ***Modificarea dozei*** *|* ***Modificarea dozei*** *|*

*|* ***adverse*** *|* ***toxicităţii*** *|* ***în LCM după*** *|* ***în LLC/MW după*** *|*

*| | |* ***recuperare*** *|* ***recuperare*** *|*

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

*| Insuficienţă | Prima | se reia | se reia |*

*| cardiacă de | | administrarea cu | administrarea cu |*

*| grad 2 | | doza de 420 mg, | doza de 280 mg, |*

*| | | zilnic | zilnic |*

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

*| | A doua | se reia | se reia |*

*| | | administrarea cu | administrarea cu |*

*| | | doza de 280 mg, | doza de 140 mg, |*

*| | | zilnic | zilnic |*

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

*| | A treia | se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA |*

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

*| Aritmii | Prima | se reia | se reia |*

*| cardiace de | | administrarea cu | administrarea cu |*

*| grad 3 | | doza de 420 mg, | doza de 280 mg, |*

*| | | zilnic\*) | zilnic\*) |*

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

*| | A doua | se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA |*

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

*| Insuficienţă | Prima | se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA |*

*| cardiacă de | | |*

*| grad 3 sau 4 | | |*

*| | | |*

*| Aritmii | | |*

*| cardiace de | | |*

*| grad 4 | | |*

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

*\*) Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului*

*Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Evenimente*** *|* ***Apariţia*** *|* ***Modificarea dozei*** *|* ***Modificarea dozei*** *|*

*|* ***adverse*** *|* ***toxicităţii*** *|* ***în LCM după*** *|* ***în LLC/MW după*** *|*

*| | |* ***recuperare*** *|* ***recuperare*** *|*

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

*| Toxicităţi | Prima\*) | se reia | se reia |*

*| non- | | administrarea cu | administrarea cu |*

*| hematologice | | doza de 560 mg, | doza de 420 mg, |*

*| de grad 3 sau| | zilnic | zilnic |*

*| 4 |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | A doua | se reia | se reia |*

*| | | administrarea cu | administrarea cu |*

*| | | doza de 420 mg, | doza de 280 mg, |*

*| | | zilnic | zilnic |*

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

*| Neutropenie | A treia | se reia | se reia |*

*| de grad 3 sau| | administrarea cu | administrarea cu |*

*| 4 cu infecţie| | doza de 280 mg, | doza de 140 mg, |*

*| sau febră | | zilnic | zilnic |*

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

*| Toxicităţi | A patra | se întrerupe | se întrerupe |*

*| hematologice | | tratamentul cu | tratamentul cu |*

*| de grad 4 | | IMBRUVICA | IMBRUVICA |*

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

*\*) La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeaşi doză sau cu o doză mai mică, pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.*

*- pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei*

*- insuficienţa renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţa renală; la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.*

*- insuficienţa hepatică - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child-Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.*

*- Omiterea dozei - în cazul în care se omite administrarea dozei de ibrutinib la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeaşi zi, revenind la programul normal în ziua următoare. Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.*

***Interacţiuni medicamentoase***

*- Medicamentele care au un mecanism de acţiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potenţează acţiunea ibrutinib şi trebuiesc evitate.*

*Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:*

*• În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puţin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.*

*• În cazul inhibitorilor moderaţi: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.*

*- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă uşor CYP3A.*

*- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentraţia plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacientului pentru lipsa eficacităţii.*

*Inductorii slabi pot fi utilizaţi concomitent cu ibrutinibul cu condiţia monitorizării pacienţilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.*

*Pentru Venetoclax - a se vedea protocolul terapeutic L01XX52*

***Perioada de tratament.***

*Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi infecţii, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.*

*Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcţiei hepatice, renale, electroliţilor, EKG; efectuarea iniţial şi apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia febrei, neutropeniei şi infecţiilor şi trebuie instituită terapia antiinfecţioasă adecvată, după caz.*

*La pacienţii cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecţii acute şi antecedente de fibrilaţie atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienţilor pentru fibrilaţie atrială. Pacienţii care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluaţi clinic şi EKG.*

*Se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacienţilor care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament şi luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstiţială.*

***VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT***

*- Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL şi LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):*

*• criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei şi*

*• clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.*

*- Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)*

***VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:*

*- când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;*

*- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;*

*- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;*

*- sarcină.*

***Notă:*** *Dacă se suspectează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie întrerupt până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic şi măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferinţă cu substanţă de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN-ului virusului JC şi repetarea evaluărilor neurologice.*

***Particularităţi:***

***Limfocitoza ca efect farmacodinamic***

*- după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC/SLL trataţi cu ibrutinib, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de >/= 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.*

*- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.*

*- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.*

***VIII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:***

*- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.*

*- Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - NU trebuie administraţi concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peşte şi preparatele cu vitamina E.*

*- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi post-operator în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.*

*- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.*

*- În prezenţa semnelor de boală pulmonară interstiţială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib şi se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile şi beneficiile tratamentului cu ibrutinib şi în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.*

*- La pacienţii cu fibrilaţie atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.*

*- La pacienţii cu fibrilaţie atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.*

*- La pacienţii cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauţie şi monitorizare atentă.*

*- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepţie.*

*- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib*

*- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:*

*• testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;*

*• la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice*

*- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.*

*- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toţi pacienţii cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală şi de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei. Trebuie evaluaţi factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariţie al SLT şi trebuie asigurată o hidratare profilactică şi trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienţilor înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT. Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toţi pacienţii, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu şi creatinină) şi trebuie corectate valorile anormale pre-existente.*

***IX. PRESCRIPTORI***

*Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM**

**Cancerul pulmonar**

**I. Indicaţii**

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), trataţi anterior cu crizotinib.

**II. Criterii de includere:**

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

• Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.

• Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experienţă

• Tratament anterior cu crizotinib pentru boală metastatică

• Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)

**III. Criterii de excludere**

• Insuficienţă hepatică moderată sau severă

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Absenţa rearanjamentelor genei ALK.

**IV. Tratament**

Tratamentul cu ceritinib trebuie iniţiat şi supervizat de un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

**Testarea ALK**

Este necesară o testare ALK precisă şi validată pentru identificarea pacienţilor cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competenţă în tehnologia utilizată.

**Doze**

**Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în acelaşi moment al zilei.** Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existenţa unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

**Mod de administrare**

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în acelaşi moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă uşoară până la completă. Capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

**Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienţii care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.**

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei şi/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcţie de siguranţă şi tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacţii adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient şi tratarea reacţiilor adverse cu măsuri standard de susţinere.

**Reducerea dozelor** se va face conform indicaţiilor şi recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib

**V. Monitorizarea tratamentului**

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3 - 6 luni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• În cazul apariţiei efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**VI. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi**

**Insuficienţă renală**

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă deoarece nu există experienţă privind administrarea ceritinib la această populaţie.

**Insuficienţă hepatică**

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauţie deosebită la tratarea pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă şi doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată.

**Vârstnici (>/= 65 ani)**

Datele limitate privind siguranţa şi eficacitatea ceritinib la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienţii cu vârste de peste 85 ani.

**Copii şi adolescenţi**

Siguranţa şi eficacitatea ceritinib la copii şi adolescenţi cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauza)**

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepţie extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib şi timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

**Sarcina**

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidenţierea efectelor toxice asupra funcţiei de reproducere.

Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

**Alăptarea**

Nu se cunoaşte dacă ceritinib/metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidenţierea progresiei imagistice la pacienţi care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.

• Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)

• Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

Medici în specialitatea oncologie medicală

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM**

**I. Indicaţii**

Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absenţa "crizei viscerale" simptomatice\*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice şi/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficienţă de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate şi la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situaţii:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;

- în asociere cu fulvestrant la pacienţi cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

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

\*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: paciente cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinaţiei hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

**II. Criterii de includere în tratament:**

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;

- vârsta peste 18 ani;

- indice al statusului de performanţă ECOG 0-2;

- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

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

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

**IV. Tratament**

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib şi inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 şi ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinaţia palbociclib plus fulvestrant şi pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonişti de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

**V. Monitorizarea tratamentului**

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece palbociclib are proprietăţi mielosupresive.

**VI. Întreruperea tratamentului:**

- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);

- toxicităţi inacceptabile;

- dacă din cauza reacţiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

**VII. 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.

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 178 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB***

***Definiţia afecţiunii*** *- Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular*

***I. INDICAŢII:*** *Osimertinib este indicat pentru:*

*• Tratamentul adjuvant după rezecţia tumorală completă la pacienţii adulţi cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB-IIIA, ale căror tumori prezintă deleţii în exonul 19 sau mutaţie de substituţie în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)*

*• Tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)*

*• Tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE:***

*• vârstă peste 18 ani*

*• status de performanţă ECOG 0-2*

*• pacienţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)*

*- Ca terapie adjuvantă în stadiul IB - IIIA, la pacienţii cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) după rezecţie tumorală completă*

*- Ca terapie de prima linie, în stadiul local avansat sau metastazat, la pacienţii cu mutaţii activatoare activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)*

*- Ca terapie de linia a 2a (după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR) în stadiul local avansat sau metastazat la pacienţii cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR; prezenţa mutaţiei pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de ţesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obţinut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă şi rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariţiei rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicaţia de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR - pentru indicaţia de adjuvanţă şi de linia 1 nu este necesară prezenţa mutaţiei T790M)*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:***

*• Insuficienţa hepatică severă: siguranţa şi eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu este recomandată.*

*• Boală interstiţială pulmonară/pneumonită*

*• Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puţin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea iniţială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)*

*• Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă*

*• Pacienţii care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă*

*• Pacienţi cu sindrom congenital de QT prelungit*

*• Sarcina/alăptarea*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

***IV. DURATA TRATAMENTULUI:*** *până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.* ***Tratamentul cu Osimertinib se continuă conform indicaţiei, atât timp cât există beneficii clinice şi nu apar toxicităţi care să ducă la discontinuare.***

***V. TRATAMENT***

*Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.*

*Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeaşi oră în fiecare zi.*

*Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.*

***Ajustarea dozelor***

*Întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcţie de parametrii individuali de siguranţă şi tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.*

***Grupe speciale de pacienţi***

*Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă, greutate corporală, sex, rasă şi statutul de fumător.*

***VI. MONITORIZARE:***

*Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacienţii care prezintă semne de progresie imagistică, prin evaluarea balanţei beneficii - riscuri, medicul poate continua tratamentul, atât timp cât consideră că pacientul continuă să aibă un beneficiu clinic.*

***VII. 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.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB**

**I. Indicaţia terapeutică**

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, trataţi anterior cu crizotinib.

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta >/= 18 ani,

• neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutaţie ALK pozitivă, stadiul III B sau IV.

• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2

• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

• pacienţii cu status de performanţă > 2

• hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi

**III. Doză şi mod de administrare**

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de iniţiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii intolerabile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienţii îşi pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienţii nu trebuie să-şi administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienţii trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

Ajustarea dozelor

Gestionarea reacţiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienţii nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile In RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

**Contraindicaţii**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conţine:

- Examene imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecţiunii - examen Computer tomograf/RMN/alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT, etc.) în funcţie de decizia medicului curant;

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare

- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ŞI A TOXICITĂŢII:

- evaluare imagistică la un interval de 8 - 12 săptămâni (în funcţie de posibilităţi)

- 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

**Criterii pentru întreruperea tratamentului cu** Alectinib

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eşecul tratamentului** (pacienţi cu progresie radiologică, în absenţa beneficiului clinic)

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate

- **Decizia medicului**

- **Dorinţa pacientului** de a întrerupe tratamentul

**Grupe speciale de pacienţi**

Insuficienţă renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Efectul vârstei, greutăţii corporale, rasei şi sexului

Datele privind pacienţii cu valori foarte mari ale greutăţii corporale (> 130 kg) nu sunt disponibile.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficienţă înaltă pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul şi trebuie avertizate cu privire la efectele potenţiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

**V. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM***

***A. Leucemie Acută Mieloidă (LAM) cu mutaţie FLT3***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*• Leucemie acută mieloidă (LAM) cu mutaţie FLT3*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. CRITERII DE INCLUDERE:***

*Pacienţii adulţi nou diagnosticaţi cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutaţie FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducţie cu daunorubicină/ antracicline şi citarabină şi de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienţii cu răspuns complet, ca tratament de întreţinere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienţii cu LAM trebuie să se obţină o confirmare a mutaţiei FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD]).*

***III. CONTRAINDICAŢII:***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se depista apariţia toxicităţilor legate de midostaurin*

*• Sarcina şi alăptarea*

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

*Tratamentul cu midostaurin trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în utilizarea terapiilor antineoplazice.*

*Doze*

*Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.*

*Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghiţite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate şi a se evita gustul neplăcut al conţinutului capsulei.*

*Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală şi în funcţie de tolerabilitatea pacientului.*

*LAM*

*Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.*

*Midostaurin se administrează în zilele 8 - 21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducţie şi consolidare, iar ulterior, la pacienţii cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreţinere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienţii cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiţionare pentru TCS.*

*Modificările dozei în LAM*

*Recomandările privind modificarea dozelor la pacienţii cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.*

*Tabelul 1*

*Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei şi oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienţi cu LAM*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Fază | Criterii | Administrarea dozelor de |*

*| | | Midostaurin |*

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

*| Inducţie, | Infiltrate pulmonare| Se întrerupe administrarea |*

*| consolidare şi| de grad 3/4 | pentru restul ciclului de |*

*| întreţinere | | tratament. Se reia |*

*| | | administrarea la aceeaşi doză |*

*| | | când infiltratul ajunge la |*

*| | | grad </= 1. |*

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

*| | Alte toxicităţi | Se întrerupe administrarea |*

*| | nonhematologice de | până când toxicităţile |*

*| | grad 3/4 | considerate a fi cel puţin |*

*| | | posibil asociate cu |*

*| | | Midostaurin au ajuns la grad |*

*| | | </= 2, apoi se reia |*

*| | | administrarea. |*

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

*| | Interval QTc > 470 | Se reduce doza la 50 mg o dată|*

*| | msec şi </= 500 msec| pe zi pentru restul ciclului. |*

*| | | Se reia administrarea la doza |*

*| | | iniţială în ciclul următor, cu|*

*| | | condiţia ca intervalul QTc să |*

*| | | ajungă la </= 470 msec la |*

*| | | începutul ciclului respectiv. |*

*| | | Altfel, se continuă |*

*| | | administrarea de Midostaurin |*

*| | | 50 mg o dată pe zi. |*

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

*| | Interval QTc > 500 | Se întrerupe definitiv sau |*

*| | msec | temporar administrarea pentru |*

*| | | restul ciclului. Dacă |*

*| | | intervalul QTc ajunge la </ |*

*| | | = 470 msec înaintea ciclului |*

*| | | următor, se reia administrarea|*

*| | | de Midostaurin la doza |*

*| | | iniţială. Dacă modificările |*

*| | | intervalului QTc nu se |*

*| | | ameliorează la timp pentru a |*

*| | | începe ciclul următor, nu se |*

*| | | administrează Midostaurin în |*

*| | | timpul ciclului respectiv. |*

*| | | Administrarea Midostaurin |*

*| | | poate fi întreruptă oricâte |*

*| | | cicluri este necesar, până |*

*| | | când modificările |*

*| | | intervalului QTc se |*

*| | | ameliorează. |*

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

*| Numai | Neutropenie de grad | Se întrerupe administrarea |*

*| întreţinere | 4 (NAN < 0,5 x | până când NAN are valori |*

*| | 109/l) | >/= 1,0 x 109/l, apoi se |*

*| | | reîncepe administrarea la o |*

*| | | doză de 50 mg de două ori pe |*

*| | | zi. |*

*| | | Dacă neutropenia (NAN < 1,0 x |*

*| | | 109/l) persistă > 2 săptămâni|*

*| | | şi se suspectează că ar fi |*

*| | | asociată cu Midostaurin, se |*

*| | | opreşte definitiv |*

*| | | administrarea acestuia. |*

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

*| | Toxicitate | Toxicitatea persistentă de |*

*| | persistentă de grad | grad 1 sau 2 pe care pacienţii|*

*| | 1/2 | o consideră inacceptabilă |*

*| | | poate determina o întrerupere |*

*| | | de 28 zile. |*

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

*| NAN: Număr absolut de neutrofile |*

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

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:***

*• Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la iniţierea tratamentului.*

*• Orice infecţie gravă activă trebuie să fie controlată înainte de iniţierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor, inclusiv orice infecţii asociate dispozitivelor şi, dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.*

*• În cazul pacienţilor cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauţie iar aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul iniţial şi în timpul tratamentului).*

*• Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstiţială (BPI) sau pneumonită şi tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad >/= 3 (NCI CTCAE).*

*• Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin şi să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.*

*• Din cauza posibilelor reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului*

*• Precauţii şi monitorizare atentă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal.*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.*

***B. Mastocitoză sistemică***

***I. Indicaţia terapeutică: Mastocitoză Sistemică (MS)***

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

*Diagnosticul mastocitozei sistemice*

*Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoză sistemică:*

*Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduvă osoasă şi/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).*

*Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoză sistemică:*

*• Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate;*

*• Mutaţii activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte ţesuturi;*

*• Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 şi/sau CD2;\**

*• Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienţii cu o boală hematologică mieloidă asociată).*

*• Se consideră mastocitoză ca sistemică dacă se îndeplineşte* ***1 criteriu major şi 1 criteriu minor****, sau* ***3 criterii minore****.*

***CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" şi "C".***

***Semne "B":*** *apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite şi expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidenţierea leziunilor de organ.*

*1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (şi/sau > 1% prin citometrie în flux) şi nivelul seric al triptazei > 200 µg/l*

*2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, şi criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)*

*3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie şi/sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficienţă de organe.*

***Semne "C":***

*Apreciază insuficienţa de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).*

*1. citopenie (neutrofile < 1,0 · 109/l, hemoglobină < 10 g/dl şi/sau trombocite < 100 ·*

*2. 109/l), datorită disfuncţiei medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare\*)*

*3. cu semne de malignitate*

*4. hepatomegalie cu insuficienţă hepatică şi/sau ascită şi/sau hipertensiune portală*

*5. splenomegalie - splină palpabilă cu hipersplenism*

*6. malabsorbţie cu hipoalbuminemie şi pierdere în greutate*

*7. leziuni osteolitice semnificative şi/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală*

*8. cu mastocite*

**#CIN**

***\*)*** *Apreciem că, la punctele 1 - 3, textul nu ar fi trebuit împărţit, ci ar fi trebuit să constituie textul unui singur punct. Însă punctele 1 - 8 sunt reproduse exact în forma în care au fost publicate la paginile 48 - 49 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1070 bis din 4 noiembrie 2022.*

**#M9**

***II. Criterii de includere în tratament***

*Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienţii adulţi cu:*

*- Mastocitoză sistemică agresivă (MSA),*

*- mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA)*

*- leucemie cu mastocite (LCM)*

***MS-NHA = MS cu semne displazice sau proliferative în ţesutul hematopoietic***

***MSA = MS cu cel puţin 1 semn C***

***LCM = peste 20% mastocite maligne în măduvă osoasă***

***III. Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienţi*

*- Administrarea concomitentă a inductorilor potenţi ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină*

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

*Tratamentul cu midostaurin trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu afecţiuni hematologice.*

*Doze*

*Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.*

*Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant.*

*Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

***Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei şi oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienţi cu MSA, MS-NHA sau LCM***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Criterii | Administrarea dozelor de Midostaurin|*

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

*| NAN < 1,0 x 109/l atribuit | Se întrerupe administrarea |*

*| Midostaurin la pacienţii fără | Midostaurin până când NAN ajunge la |*

*| LCM sau NAN sub 0,5 x 109/l | >/= 1,0 x 109/l, apoi se reia |*

*| atribuit Midostaurin la | administrarea Midostaurin la o doză |*

*| pacienţii cu valoare NAN | de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă |*

*| iniţială de 0,5 - 1,5 x 109/l| această doză este tolerată, se |*

*| | creşte doza la 100 mg de două ori pe|*

*| | zi. Se întrerupe definitiv |*

*| | administrarea Midostaurin dacă NAN |*

*| | redus persistă timp de > 21 zile şi |*

*| | se suspicionează că acest fapt este |*

*| | asociat cu administrarea |*

*| | Midostaurin. |*

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

*| Număr de trombocite sub 50 x | Se întrerupe administrarea |*

*| 109/l atribuit | Midostaurin până când numărul de |*

*| Midostaurin la pacienţii fără | trombocite este mai mare sau egal cu|*

*| LCM sau număr de trombocite | 50 x 109/l, apoi se reia |*

*| sub 25 x 109/l atribuit | administrarea Midostaurin la o doză |*

*| Midostaurin la pacienţii cu | de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă |*

*| număr iniţial de trombocite de| această doză este tolerată, se |*

*| 25 - 75 x 109/l | creşte doza la 100 mg de două ori pe|*

*| | zi. Se întrerupe definitiv |*

*| | administrarea Midostaurin dacă |*

*| | numărul de trombocite redus persistă|*

*| | timp de > 21 zile şi se |*

*| | suspicionează că acest fapt este |*

*| | asociat cu administrarea |*

*| | Midostaurin. |*

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

*| Valoarea hemoglobinei sub 8 g/| Se întrerupe administrarea |*

*| dl atribuită Midostaurin la | Midostaurin până când valoarea |*

*| pacienţii fără LCM sau anemie | hemoglobinei este mai mare sau egală|*

*| cu potenţial letal, atribuită | cu 8 g/dl, apoi se reia |*

*| Midostaurin la pacienţii cu | administrarea Midostaurin la o doză |*

*| valoare iniţială a | de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă |*

*| hemoglobinei de 8 - 10 g/dl | această doză este tolerată, se |*

*| | creşte doza la 100 mg de două ori pe|*

*| | zi. Se întrerupe definitiv |*

*| | administrarea Midostaurin dacă |*

*| | valoarea redusă a hemoglobinei |*

*| | persistă timp de > 21 zile şi se |*

*| | suspicionează că acest fapt este |*

*| | asociat cu administrarea |*

*| | Midostaurin. |*

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

*| Greaţă şi/sau vărsături de | Se întrerupe administrarea |*

*| grad 3/4 în ciuda terapiei | Midostaurin timp de 3 zile (6 doze),|*

*| anti-emetice optime | apoi se reia administrarea |*

*| | Midostaurin la o doză de 50 mg de |*

*| | două ori pe zi şi, dacă această doză|*

*| | este tolerată, se creşte treptat |*

*| | doza la 100 mg de două ori pe zi. |*

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

*| Alte toxicităţi | Se întrerupe administrarea |*

*| non-hematologice de grad 3/4 | Midostaurin până când evenimentul |*

*| | ajunge la grad </= 2, apoi se reia |*

*| | administrarea Midostaurin la o doză |*

*| | de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă |*

*| | această doză este tolerată, se |*

*| | creşte doza la 100 mg de două ori pe|*

*| | zi. Se întrerupe administrarea |*

*| | Midostaurin dacă toxicitatea nu |*

*| | revine la gradul </= 2 în maximum 21|*

*| | zile sau când toxicitatea severă |*

*| | reapare la o doză redusă de |*

*| | Midostaurin. |*

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

*| NAN: Număr absolut de neutrofile |*

*| Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome uşoare; 2 = simptome |*

*| moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potenţial fatal. |*

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

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*• Numărul de limfocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la iniţierea tratamentului.*

*• Orice infecţie gravă activă trebuie să fie controlată înainte de iniţierea tratamentului. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor, inclusiv orice infecţii asociate dispozitivelor şi, dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.*

*• În cazul pacienţilor cu risc cardiac, midostaurin trebuie utilizat cu precauţie, iar aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul iniţial şi în timpul tratamentului).*

*• La pacienţii care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente şi/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauţie.*

*• Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită şi tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad >/= 3 (NCI CTCAE).*

*• Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului şi să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului*

*• Din cauza posibilelor reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.*

*• Precauţii şi monitorizare atentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal.*

*• Nu există date suficiente la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă pentru a sugera necesitatea ajustării dozei.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariţia unor toxicităţi inacceptabile sau intoleranţă.***

*Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:*

*- pierderea răspunsului - pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parţial*

*- (RP), îmbunătăţire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.*

*- RC toate cele 4 criterii cel puţin 12 săptămâni:*

*• lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat*

*• triptaza serică < 20 ng/ml*

*• remisiune hematologică periferică cu neutrofile > 1 x 109/l, cu formulă leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > 100 x 109/l*

*• hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie*

*- RP toate cele 3 criterii cel puţin 12 săptămâni în absenţa RC şi progresiei de boală (PB):*

*• Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în măduva osoasă şi/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie*

*• Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depăşeşte 40 ng/ml)*

*• Rezoluţia a cel puţin unei leziuni de organ demonstrate bioptic (semn C)*

*- ÎC cu durata de răspuns cel puţin 12 săptămâni:*

*• Necesită cel puţin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/şi hematologic în absenţa RC/RP sau PB.*

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală.*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM***

***I. Indicaţii***

*Ribociclib este indicat:*

*1. În tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creştere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală iniţială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absenţa crizei viscerale\* simptomatice cu implicaţii majore asupra prognosticului vital pe termen scurt*

*2. În tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi fără receptor 2 al factorului uman de creştere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal iniţial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară*

*------------*

*\* În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:*

*- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant.* ***Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinaţiei hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice***

***II. Criterii de includere:***

*- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) prezenţi (expresie pozitivă) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu*

*- Vârsta peste 18 ani*

*- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2*

*- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă*

*- Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec*

***III. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH*

***IV. Tratament:***

*Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.*

*Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.*

*Medicaţia concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute şi recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.*

*Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.*

*Modificările dozei de RIBOCICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.*

*- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.*

*- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu Ribociclib. După iniţierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu şi la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicaţiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.*

*- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4.*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Ribociclib are proprietăţi mielosupresive.*

***VI. Întreruperea tratamentului:***

*- Progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)*

*- Toxicităţi inacceptabile*

*- Dacă, datorită reacţiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi*

***VII. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

**#M11**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM***

***I. Indicaţia terapeutică***

***A. Cancer mamar avansat sau metastatic***

*Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal iniţial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.*

*La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).*

***B. Cancer mamar incipient***

*Abemaciclib, în asociere cu tratament hormonal, este indicat în tratamentul adjuvat al pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2)-negativ şi ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă.*

*La femeile aflate în pre-sau perimenopauză, tratamentul hormonal cu inhibitor de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere:***

*A. Cancer mamar avansat sau metastatic*

*- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu*

*- Vârsta peste 18 ani*

*- Sex feminin*

*- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2*

*- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă*

*B. Cancer mamar incipient*

*- femei şi bărbaţi cu cancer mamar incipient HR-pozitiv, HER2-negativ, cu ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc înalt de recidivă*

*- Riscul înalt de recidivă a fost definit pe baza unor caracteristici clinice şi anatomopatologice:*

*• fie >/= 4 ganglioni limfatici axilari pozitivi,*

*• fie 1 - 3 ganglioni limfatici axilari pozitivi şi cel puţin unul dintre criteriile următoare:*

*- dimensiune a tumorii >/= 5 cm*

*- tumoră de grad histologic 3 (G3)*

*- Pacienţii pot primi un tratament locoregional cu intenţie curativă (asociat sau nu cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă), pe care să-l finalizeze înainte de iniţierea terapiei cu abemaciclib în combinaţie cu terapie hormonală şi să se fi recuperat de pe urma reacţiilor adverse acute ale oricărui tratament specific efectuat anterior*

*- Pot fi incluşi pacienţi care au primit deja până la 12 săptămâni de tratament hormonal adjuvant înainte de iniţierea abemaciclib şi care au mai puţin de 16 luni de la intervenţia chirurgicală definitivă*

*- Vârsta minimă 18 ani, status de performanţă ECOG 0-1*

***2. Criterii de excludere:***

*A. Cancer mamar avansat sau metastatic:*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH*

*- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.*

*B. Cancer mamar incipient*

*- Pacienţi cu cancer mamar inflamator*

*- Pacienţi cu tratament endocrin anterior preventiv pentru cancer mamar (tamoxifen sau inhibitor de aromatază) sau raloxifen*

*- Metastaze la distanţă*

*- Istoric de cancer mamar anterior, cu excepţia carcinomului ductal in situ tratat prin monoterapie locoreginală cu mai mult de 5 ani înainte*

***III. Tratament:***

*Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal*

*Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.*

*A. Cancer mamar avansat sau metastatic*

*Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

*B. Cancer mamar incipient*

*Abemaciclib trebuie administrat continuu, pe o* ***perioadă de doi ani*** *sau până la* ***recidiva bolii*** *sau* ***apariţia toxicităţii*** *inacceptabile.*

*Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să îşi administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.*

*Modificările dozei de ABEMACICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Doza de Abemaciclib ca tratament asociat|*

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

*| Doza recomandată | 150 mg de două ori pe zi |*

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

*| Prima ajustare a dozei | 100 mg de două ori pe zi |*

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

*| A doua ajustare a dozei| 50 mg de două ori pe zi |*

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

***IV. Contraindicaţii:***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*Sarcina şi alăptarea. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepţia cu barieră dublă) pe parcursul tratamentului şi timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*Diareea este o reacţie adversă foarte frecventă. Pacienţii trebuie să înceapă tratamentul cu medicamente antidiareice, cum ar fi loperamida, la primul semn de scaune diareice, trebuie să crească aportul de lichide pe cale orală şi să anunţe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienţilor care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare.*

*La pacienţii ce prezintă BPI (Boală pulmonară interstiţială)/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

***Monitorizarea tratamentului:***

*- Tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de iniţierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie >/= 1500/mm3, numărul de trombocite >/= 100000/mm3, iar valoarea hemoglobinei >/= 8 g/dl.*

*- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, corespunzător indicaţiei pentru care este administrat - boala avansată (metastatică) sau în adjuvantă.*

*- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Abemaciclib are proprietăţi mielosupresive*

***VII. Întreruperea tratamentului:***

*A. La pacienţii cu cancer mamar avansat sau metastatic se întrerupe tratamentul la apariţia:*

*- Progresiei bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)*

*- Toxicităţi inacceptabile*

*- Dacă, datorită reacţiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 100 mg/zi*

*B. La pacienţii cu cancer mamar incipient se întrerupe tratamentul după 2 ani de la iniţiere sau la apariţia recidivei bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile*

***VIII. Prescriptori:***

*Iniţierea se face de către medicul în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul în specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)**

**I. Indicaţia terapeutică**

Este indicat în tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) şi leucovorin (LV), la pacienţi adulţi la care afecţiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabine

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 105 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament**

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta >/= 18 ani

• adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.

• boală metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe bază de Gemcitabina.

Tratamentele anterioare pot fi:

- Gemcitabina în monoterapie

- Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menţinere cu Gemcitabina

- Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivat de platină, fluoropirimidine sau Erlotinib

- Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.

• status de performanţă ECOG 0 - 2

• probe biologice care permit administrarea produsului în siguranţă: hemoglobina > 9 g/dl, neutrofile > 1500/mmc, Trombocite > 100.000/mmc, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor </= 2,5 ori LSN sau </= 5 ori LSN la pacienţii cu metastaze hepatice şi albumină >/= 3,0 g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi

• Sarcină sau alăptare

• Metastaze cerebrale active

• Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente includerii pacientului în tratament

• Insuficienţă cardiacă congestivă severă, aritmie ventriculară.

**III. Doză şi mod de administrare**

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin şi 5-fluorouracil trebuie administrate secvenţial. Doza recomandată şi regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de 70 mg/m2 administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m2 administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m2 administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1\*28, trebuie luată în considerare o doză iniţială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) de 50 mg/m2. În cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creştere a dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la 70 mg/m2.

ONIVYDE pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare şi administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.

**IV. Premedicaţie şi ajustarea dozelor**

Se recomandă ca pacienţii să utilizeze o premedicaţie cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT3 (sau alt antiemetic) cu cel puţin 30 de minute înainte de perfuzia cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Toate modificările de doze trebuie să se bazeze pe cea mai severă toxicitate precedentă. Dozele de LV nu necesită ajustare. Pentru toxicitatea de gradul 1 şi 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor. Pentru gestionarea toxicităţii determinate de ONIVYDE pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, aşa cum este prezentat în RCP produsului.

În cazul pacienţilor care încep tratamentul cu 50 mg/m2 de ONIVYDE pegylated liposomal şi nu cresc doza la 70 mg/m2, prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m2 şi cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m2. Pacienţii care necesită o reducere şi mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul.

**V. Contraindicaţii**

• Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

• Alăptare

**VI. Monitorizare**

- Monitorizare clinic şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la intervale regulate.

**VII. Grupe speciale de pacienţi**

Insuficienţă hepatică Nu au fost realizate studii dedicate insuficienţei hepatice cu ONIVYDE pegylated liposomal. Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal trebuie evitată la pacienţii cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) şi alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenţei metastazelor hepatice

Insuficienţă renală Nu au fost realizate studii vizând insuficienţa renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară spre moderată). Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă renală severă (CLcr < 30 ml/min).

Vârstnici Patruzeci şi unu la sută (41%) dintre pacienţii trataţi cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta >/= 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Copii şi adolescenţi Siguranţa şi eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal la copii şi adolescenţi cu vârsta </= 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

**VIII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 184, cod (L01XX24): DCI PEGASPARGASUM**

**I. INDICAŢIE**

Pegaspargasum este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii şi adolescenţi de la naştere până la 18 ani şi la pacienţii adulţi.

**II. CRITERII DE INCLUDERE**

- administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alte medicamente antineoplazice

- trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat.

- diagnostic de leucemie limfoblastică acută (LAL)

- copii şi adolescenţi de la naştere până la 18 ani şi la pacienţii adulţi.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

- Insuficienţă hepatică severă (bilirubină > 3 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).

- Antecedente de tromboză severă în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

- Antecedente de pancreatită, inclusiv pancreatită asociată unui tratament anterior cu L-asparaginază,

- Antecedente de reacţii hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

**IV. TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE**

Pegaspargasum trebuie prescris şi administrat de către medici şi/sau personal medical cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape şi ţinuţi sub observaţie atentă pentru a identifica orice reacţii adverse pe tot parcursul perioadei de administrare.

**Doze**

Pegaspargasum este, de obicei, administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alţi agenţi antineoplazici.

Copii şi adolescenţi şi adulţi </= 21 de ani

Doza recomandată la pacienţii cu o suprafaţă corporală (SC) >/= 0,6 m2 şi cu vârsta </= 21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/m2 suprafaţă corporală la interval de 14 zile.

Copii şi adolescenţii cu o suprafaţă corporală < 0,6 m2 trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulţi > 21 ani

Cu excepţia cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulţi cu vârsta > 21 de ani sunt de 2000 U/m2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/m2 de suprafaţă corporală la interval de 14 zile.

Grupe speciale de populaţie

Insuficienţă renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, aşadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Vârstnici

Datele disponibile la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

**Mod de administrare**

Pegaspargasum (Oncaspar) poate fi administrat prin injecţie intramusculară (IM) sau perfuzie intravenoasă (IV).

În cazul administrării unor volume mai mici, calea de administrare preferată este intramusculară. Când Pegaspargasum (Oncaspar) este administrat prin injectare intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depăşească 2 ml la copii şi adolescenţi şi 3 ml la adulţi. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărţită şi administrată în mai multe locuri.

Administrarea perfuzabilă intravenoasă de pegaspargasum (Oncaspar) se face de obicei pe o perioadă de 1 până la 2 ore în 100 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluţie de glucoză 5%.

Soluţia diluată poate fi administrată într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectaţi alte medicamente prin aceeaşi linie intravenoasă, în timpul administrării pegaspargasum (Oncaspar).

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activităţii asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activităţii asparaginazei nu reuşeşte să ajungă la nivelul ţintă, poate fi luată în considerare încercarea altui preparat cu asparaginază.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când unui pacient i se administrează pegaspargasum (Oncaspar), denumirea şi lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient şi lotul de medicament.

Anticorpii anti-asparaginază

Apariţia anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activităţii asparaginazei datorită potenţialei activităţi de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Poate fi efectuată măsurarea nivelului activităţii asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activităţii asparaginazei.

Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacţii de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacţii anafilactice cu potenţial letal şi inclusiv la pacienţi cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din E. coli. Alte reacţii de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefierea oculară, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit şi erupţie cutanată.

Ca măsură de precauţie de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare şi alte mijloace adecvate tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de hipersensibilitate severe. În funcţie de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi şi vasopresoare.

Efecte pancreatice

Pacienţii trebuie informaţi despre semnele şi simptomele pancreatitei care, dacă nu este tratată, poate deveni letală.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu Pegaspargasum (Oncaspar) trebuie întrerupt; dacă pancreatita se confirmă, tratamentul nu trebuie reluat.

Determinarea valorilor amilazei serice şi/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamaţie a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a pegaspargasum cu prednison, poate să survină afectarea toleranţei la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

Coagulopatie

La pacienţii trataţi cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului sagital. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii trombotice severe.

La pacienţii trataţi cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parţială (PTT) şi hipofibrinogenemie. Parametrii de coagulare trebuie monitorizaţi la momentul de referinţă şi periodic în timpul tratamentului şi ulterior acestuia, în special atunci când sunt utilizate în acelaşi timp alte medicamente cu efect anticoagulant, precum acidul acetilsalicilic, şi antiinflamatoare nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi. Când se înregistrează un nivel foarte scăzut de fibrinogen sau deficit de antitrombină III (ATIII), trebuie luată în considerare o terapie de substituţie adecvată.

Efecte hepatice

Terapia concomitentă cu pegaspargasum şi medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenţie sporită atunci când pegaspargasum este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficienţă hepatică preexistentă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a identifica modificările parametrilor funcţiei hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienţi cu cromozom Philadelphia pozitiv cărora li se administrează tratament cu inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, imatinib) concomitent cu terapia cu L-asparaginază. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se ia în calcul utilizarea pegaspargasum la aceste grupuri de pacienţi.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referinţă şi înainte de administrarea fiecărei doze.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia combinată cu pegaspargasum poate determina toxicitate asupra sistemului nervos central. Au fost raportate cazuri de encefalopatie (inclusiv sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă).

Pegaspargasum poate provoca semne şi simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolenţă, stare de confuzie, convulsii. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă pegaspargasum se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum ar fi vincristina şi metotrexatul).

Mielosupresia

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanţe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea pegaspargasum poate creşte riscul de infecţii.

Scăderea numărului limfoblaştilor circulanţi este adesea foarte pronunţată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creştere pronunţată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenţie hemograma din sânge periferic şi măduva osoasă a pacientului.

Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei şi a glutaminei în acid aspartic şi acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacţii. Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, aşadar, să cauzeze creşterea abruptă a concentraţiilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie şi pot include: greaţă, vărsături, cefalee, ameţeală şi erupţie cutanată. În cazuri severe, în special la adulţii mai în vârstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficienţă hepatică, cu potenţial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentraţiile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

Contracepţie

În timpul tratamentului cu pegaspargasum şi cel puţin 6 luni după întrerupere trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacţiune indirectă între contraceptivele orale şi pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepţie acceptabilă.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic nu conţine sodiu.

**Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate creşte toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice şi a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acţiune al altor substanţe care necesită diviziune celulară pentru a-şi face efectul, ca de ex., metotrexatul.

Metotrexatul şi citarabina pot interacţiona diferit cu pegaspargasum: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acţiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanţe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea şi clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor şi funcţiei hepatice, precum şi ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaşte că interacţionează cu enzimele CYP.

Utilizarea pegaspargazei poate determina o fluctuaţie a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendinţa de sângerare şi/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenţie la administrarea concomitentă a unor anticoagulanţi precum cumarină, dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi.

Când se administrează în acelaşi timp glucocorticoizi (de ex. prednison) şi pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulării (de ex., scădere a fibrinogenului şi deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunţate.

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea înainte de vincristină poate creşte neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de administrarea pegaspargazei în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacţiune indirectă între pegaspargază şi contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicităţii pegaspargazei care poate afecta clearance-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin urmare, administrarea concomitentă cu contraceptive orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de contracepţie.

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate creşte riscul de infecţii grave ce pot fi atribuite activităţii imunosupresoare a pegaspargazei, prezenţei afecţiunii de fond şi a chimioterapiei combinate. Aşadar, vaccinarea cu virusuri vii nu trebuie făcută mai devreme de 3 luni după încheierea întregului tratament antileucemic.

**VI. PRESCRIPTORI:** medici cu specialitatea hematologie, oncohematologie pediatrică.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 185, cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM**

**INDICAŢII:** LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ (LAP)

**CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- inducerea remisiunii şi consolidare la pacienţii adulţi care prezintă:

- leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite </= 10 x 103/µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR)

- leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid şi chimioterapie) caracterizată prin prezenţa translocaţiei t (15;17) şi/sau prezenţa genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

**CONTRAINDICAŢII:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacţii adverse grave determinate la sugari şi la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte şi pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

**TRATAMENT**

- Tratamentul se administrează sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute şi trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice

**Doze şi mod de administrare:**

**a. Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată**

• Schema tratamentului de inducţie:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, în fiecare zi, până la obţinerea remisiunii complete.

- dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

• Schema tratamentului de consolidare:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, 5 zile pe săptămână.

- se continuă timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

**b. Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară**

• Schema tratamentului de inducţie:

- intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg şi zi, în fiecare zi, până la obţinerea remisiunii complete (mai puţin de 5% blaşti în măduva osoasă, fără prezenţa de celule leucemice).

- dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

• Schema tratamentului de consolidare:

- trebuie să înceapă la 3 - 4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducţie

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;

- tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni

• Mod de administrare:

- perfuzie intravenoasă cu durata de 1 - 2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacţii vasomotorii.

- nu este necesară montarea unui cateter venos central.

- pacienţii trebuie internaţi la începutul tratamentului din cauza simptomelor bolii şi pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

**Amânarea, modificarea şi reiniţierea dozei**

- tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat, în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen

- tratamentul trebuie reluat numai după dispariţia evenimentului toxic sau după revenirea la starea iniţială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea; tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară.

- dacă evenimentul toxic nu reapare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza iniţială.

- pacienţilor care prezintă o recurenţă a toxicităţii nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

**MONITORIZARE DE LABORATOR:**

• determinare:

- hemoleucograma

- probe hepatice

- probe renale

- glicemie

- electroliţi

- coagulare

de cel puţin două ori pe săptămână şi mai frecvent la pacienţii instabili clinic, în timpul fazei de inducţie şi cel puţin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

**ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII**

• **Sindromul de activare a leucocitelor** (sindromul de diferenţiere LAP; sindrom de acid retinoic):

- caracterizat prin febră, dispnee, creştere ponderală, infiltrate pulmonare şi revărsate pericardice şi pleurale, cu sau fără leucocitoză

- de la apariţia primelor semne care ar putea sugera prezenţa sindromului (febră inexplicabilă, dispnee şi/sau creştere ponderală, zgomote anormale la auscultaţia pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar şi trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite; acest tratament trebuie continuat timp de cel puţin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor şi simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent

- imediat după remiterea semnelor şi simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absenţa înrăutăţirii toxicităţii anterioare, administrarea trioxidului de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariţiei simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.

- pentru a preveni apariţia sindromului de diferenţiere LAP în timpul tratamentului de inducţie, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală şi zi, pe tot parcursul tratamentului de inducţie), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârşitul terapiei de inducţie la pacienţii cu LAP.

- nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experienţă în ceea ce priveşte administrarea combinată de corticosteroizi şi chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.

• **Modificări ale electrocardiogramei (ECG)**

- trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT şi bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariţia unei aritmii ventriculare, potenţial fatală, de tip torsada vârfurilor

- înainte de iniţierea tratamentului cu trioxid de arsen:

- trebuie efectuat un ECG cu 12 derivaţii

- trebuie determinaţi electroliţii serici (potasiu, calciu şi magneziu) şi creatinina serică;

- anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate

- dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se ştie că prelungesc intervalul QT.

- pacienţii cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuşi monitorizării cardiace continue (ECG).

- în caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde:

- dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea trioxidului de arsen

- trebuie adoptate măsuri de corectare

- QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate

- în timpul tratamentului cu trioxid de arsen:

- concentraţiile de potasiu trebuie menţinute la valori mai mari de 4 mEq/l

- concentraţiile de magneziu trebuie menţinute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.

- pacienţii la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluaţi şi trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualilor factori de risc asociaţi; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului

- în cazul apariţiei sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:

- pacientul trebuie internat şi monitorizat continuu,

- trebuie evaluaţi electroliţii serici,

- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliile electrolitice sunt corectate şi sincopa şi ritmul cardiac neregulat se remit.

- după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală şi zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza iniţială dacă nu apare nicio prelungire.

- în timpul tratamentului de inducţie şi de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienţii instabili clinic mai frecvent.

• **Hepatotoxicitatea**

- s-au înregistrat reacţii hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducţie sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor

- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârşitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Naţional pentru Cancer).

- imediat ce concentraţiile bilirubinei şi/sau ale TGO, şi/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut faţă de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza anterioară, în timpul primelor 7 zile; ulterior, în absenţa înrăutăţirii toxicităţii anterioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.

- în cazul reapariţiei hepatotoxicităţii, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.

• **Hiperleucocitoza**

- poate apărea în timpul tratamentului de inducţie

- cazurile cu leucocitoză susţinută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menţine numărul de leucocite în sânge </= 10 x 103/µl şi ulterior redusă treptat.

**Recomandare pentru iniţierea administrării de hidroxiuree**

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

| Nr. absolut leucocite | Hidroxiuree |

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

| 10 - 50 x 103/µl | 500 mg de patru ori pe zi |

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

| > 50 x 103/µl | 1000 mg de patru ori pe zi |

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

• **Apariţia unei a doua patologii maligne**

- trioxidul de arsen prezintă potenţial carcinogen la om; pacienţii trebuie monitorizaţi din punct de vedere al apariţiei unei a doua patologii maligne.

• **Encefalopatie**

- la pacienţi cu deficit de vitamina B1 a fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen; unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.

- pacienţii cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea semnelor şi simptomelor de encefalopatie după iniţierea tratamentului cu trioxid de arsen

• **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

- femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trioxid de arsen

- trioxidul de arsen este embriotoxic şi teratogen în studii la animale; dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.

- arsenul se excretă în laptele uman; alăptarea trebuie întreruptă înainte şi pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

• **Supradozaj**

- în cazul apariţiei simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară şi confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen şi administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică </= 1 g pe o durată ce trebuie stabilită ţinând cont de valorile arsenului urinar.

- la pacienţii care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariţia oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viaţa; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică </= 1 g.

- în prezenţa unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m2 la intervale de 8 ore, timp de 5 zile şi apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.

- la pacienţii cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

**PRESCRIPTORI:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 186, cod (L01XX42): DCI PANOBINOSTATUM**

**I. INDICAŢIE:**

• Mielomul Multiplu (MM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE**

• În asociere cu bortezomib şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant şi/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib şi o substanţă imunomodulatoare.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptarea.

• Infecţii active netratate

**IV. TRATAMENT**

Tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice.

Doze şi mod de administrare

Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeaşi oră a zilei.

- capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, cu sau fără alimente şi nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.

- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.

- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

Doze recomandate:

• Panobinostat

- doza iniţială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 şi 12 ale unui ciclu de 21 zile.

- pacienţii trebuie trataţi iniţial timp de opt cicluri.

- la pacienţii care obţin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare

- durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).

• Bortezomib

- doza recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m2, administrată injectabil

• Dexametazona

- doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

- Panobinostat este administrat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, conform Tabelelor 1 şi 2.

Trebuie consultate informaţiile privind prescrierea bortezomibului şi dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

**Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 1 - 8)**

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

| Ciclurile | Săptămâna 1 | Săptămâna 2 | Săptămâna 3|

| 1 - 8 | Zilele | Zilele | |

| (cicluri cu | | | |

| durata de 3 | | | |

| săptămâni) | | | |

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

| Panobinostat | 1| | 3| | 5| | | 8| |10| |12| | | Perioadă |

| | | | | | | | | | | | | | | | de pauză |

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

| Bortezomib | 1| | | 4| | | | 8| | |11| | | | Perioadă |

| | | | | | | | | | | | | | | | de pauză |

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

| Dexametazonă | 1| 2| | 4| 5| | | 8| 9| |11|12| | | Perioadă |

| | | | | | | | | | | | | | | | de pauză |

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

**Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 9 - 16)**

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

| Ciclurile | Săptămâna 1 | Săptămâna 2 | Săptămâna 3|

| 9 - 16 | Zilele | Zilele | |

| (cicluri cu | | | |

| durata de 3 | | | |

| săptămâni) | | | |

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

| Panobinostat | 1| | 3| | 5| | | 8| |10| |12| | | Perioadă |

| | | | | | | | | | | | | | | | de pauză |

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

| Bortezomib | 1| | | | | | | 8| | | | | | | Perioadă |

| | | | | | | | | | | | | | | | de pauză |

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

| Dexametazonă | 1| 2| | | | | | 8| 9| | | | | | Perioadă |

| | | | | | | | | | | | | | | | de pauză |

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

Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei şi/sau schemei de tratament se face în funcţie de tolerabilitatea individuală.

- Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (şi anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg şi trebuie menţinută aceeaşi schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).

• Trombocitopenie

- Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).

- Dacă pacienţii prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului şi scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).

- La pacienţii cu un număr al trombocitelor de < 50 x 109/l (complicată cu hemoragie) sau < 25 x 109/l, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt şi reluat la o doză scăzută atunci când numărul trombocitelor revine la > 50 x 109/l. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori > 50 x 109/l.

- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.

- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului şi/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.

- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib.

**Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei**

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

|Gradul |Modificarea |Doza de |Modificarea|Doza de |

|trombocitope-|dozei |panobinostat|dozei |bortezomib |

|niei în ziua |iniţiale de |la revenirea|iniţiale de|la revenirea la|

|tratamentului|panobinostat|la tromboci-|bortezomib |trombocitopenie|

| | |topenie de | |de grad 2 |

| | |grad 2 | |(>/= 50 x |

| | |(>/= 50 x | |109/l) |

| | |109/l) | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | |1 doză |Mai |

| | | | |omisă |mult de|

| | | | | |1 doză |

| | | | | |omisă |

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

|Gradul 3 |Se omite |Se reia la |Se omite |Se reia|Se reia|

|Număr de |doza |doză scăzută|doza |la |la doză|

|trombocite < | | | |aceeaşi|scăzută|

|50 x 109/l | | | |doză | |

|cu hemoragie | | | | | |

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

|Număr de |Se omite |Se reia la |Se omite |Se reia|Se reia|

|trombocite |doza |doză scăzută|doza |la |la doză|

|gradul 4 < | | | |aceeaşi|scăzută|

|25 x 109/l | | | |doză | |

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

• Toxicitate gastro-intestinală

- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienţii trataţi cu panobinostat.

- Pacienţii care prezintă diaree şi greaţă sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.

- La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).

- În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar şi reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.

- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului şi în conformitate cu practica medicală locală.

**Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicităţii gastro-intestinale**

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

|Reacţie|Grad în ziua |Modificarea |Doza de |Modificarea|Doza de |

|adversă|tratamentului|dozei |panobinostat|dozei |bortezomib la|

|la | |iniţiale de |la revenirea|iniţiale de|revenirea |

|medica-| |panobinostat|la < gradul |bortezomib |la < gradul 1|

|ment | | |1 | | |

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

|Diaree |Gradul 2 în |Se omite |Se reia la |Se omite |Se reia la |

| |ciuda |doza |aceeaşi doză|doza |doză scăzută |

| |administrării| | | |sau se |

| |unui | | | |modifică la |

| |medicament | | | |administrarea|

| |antidiareic | | | |o dată pe |

| | | | | |săptămână |

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

| |Gradul 3 în |Se omite |Se reia la |Se omite |Se reia la |

| |ciuda |doza |doză scăzută|doza |doză scăzută |

| |administrării| | | |sau la |

| |unui | | | |aceeaşi doză,|

| |antidiareic | | | |dar cu o |

| | | | | |frecvenţă de |

| | | | | |o dată pe |

| | | | | |săptămână |

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

| |Gradul 4 în |Se opreşte | |Se opreşte | |

| |ciuda |tratamentul | |tratamentul| |

| |administrării|definitiv. | |definitiv. | |

| |unui | | | | |

| |medicament | | | | |

| |antidiareic | | | | |

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

• Neutropenie

- Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).

- În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creştere (de exemplu G-CSF).

- Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei şi/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare şi/sau în cazul infecţiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

**Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariţiei neutropeniei**

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

|Gradul |Modificarea |Doza de |Modificarea|Doza de |

|neutropeniei |dozei |panobinostat|dozei |bortezomib |

|în ziua |iniţiale de |la revenirea|iniţiale de|la revenirea la|

|tratamentului|panobinostat|la |bortezomib |neutropenie de |

| | |neutropenie | |de grad 2 |

| | |de grad 2 | |(< 1,5 - 1,0 x |

| | |(< 1,5 - | |109/l) |

| | |1,0 x 109/ | | |

| | |l) | | |

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

|Neutropenie |Se omite |Se reia la |Se omite |Se reia la |

|gradul 3 |doza |aceeaşi doză|doza |aceeaşi doză |

|(< 1,0 - | | | | |

|0,5 x 109/l)| | | | |

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

|Neutropenie |Se omite |Se reia la |Se omite |Se reia la |

|gradul 4 |doza |doză scăzută|doza |aceeaşi doză |

|(< 0,5 x | | | | |

|109/l) sau | | | | |

|neutropenie | | | | |

|febrilă | | | | |

|(< 1,0 x | | | | |

|109/l şi | | | | |

|febră >/= | | | | |

|38,5°C) | | | | |

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

• Insuficienţa hepatică

- Insuficienţa hepatică uşoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcţie de tolerabilitatea pacientului.

- Insuficienţa hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcţie de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvenţa monitorizării acestor pacienţi trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creşterea dozei.

- Panobinostat nu trebuie administrat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă din cauza lipsei experienţei şi a datelor de siguranţă la această populaţie.

**Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică**

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

|Gradul |Nivelul |Valori |Modificarea dozei |Modificarea |

|insufi- |bilirubinei |SGOT |iniţiale de |dozei iniţiale |

|cienţei | |(AST) |panobinostat |de bortezomib |

|hepatice\*)| | | | |

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

|Uşoară |</= 1,0 x LNS| > LNS |Se scade doza de |Nu există |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|panobinostat la | |

| |> 1,0 x LNS |Oricare|15 mg în primul | |

| |şi | |ciclu de tratament.| |

| |</= 1,5 x LNS| |Se are în vedere | |

| | | |creşterea dozei | |

| | | |până la 20 mg în | |

| | | |cadrul ciclurilor | |

| | | |ulterioare în | |

| | | |funcţie de | |

| | | |tolerabilitatea | |

| | | |pacientului. | |

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

|Moderată |> 1,5 x LNS |Oricare|Se scade doza de |Se scade doza de|

| |şi | |panobinostat până |bortezomib până |

| |</= 3,0 x LNS| |la 10 mg în primul |la 0,7 mg/m2 în|

| | | |ciclu de tratament.|primul ciclu de |

| | | |Se are în vedere |tratament. Se |

| | | |creşterea dozei |are în vedere |

| | | |până la 15 mg în |creşterea dozei |

| | | |cadrul ciclurilor |până la |

| | | |ulterioare în |1,0 g/m2 sau |

| | | |funcţie de |reducerea |

| | | |tolerabilitatea |ulterioară a |

| | | |pacientului. |dozei până la |

| | | | |0,5 mg/m2 în |

| | | | |cadrul |

| | | | |ciclurilor |

| | | | |ulterioare în |

| | | | |funcţie de |

| | | | |tolerabilitatea |

| | | | |pacientului. |

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

| SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică |

| AST = aspartat aminotransferază |

| LNS = limita normală superioară |

| \*) Pe baza clasificării NCI - CTEP |

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

• Prelungirea intervalului QTc

- În cazul apariţiei unui interval QT lung anterior iniţierii tratamentului cu panobinostat (QTcF > 480 msec la momentul iniţial), iniţierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea iniţierii terapiei cu panobinostat.

- În cazul apariţiei prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:

• Doza trebuie omisă dacă QTcF este > 480 msec sau peste 60 msec faţă de valoarea iniţială.

• Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza iniţială la prima apariţie sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.

• Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.

• Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

Alte reacţii adverse la medicament.

• Pentru pacienţii care prezintă reacţii adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:

- recurenţa toxicităţii de gradul 2 CTC sau gradele 3 şi 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC şi se reia tratamentul la o doză scăzută.

- recurenţa toxicităţii de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacţia adversă s-a remediat şi a revenit la gradul < 1 CTC.

• Vârstnici

- La pacienţii cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor iniţiale ale componentelor schemei combinate, în funcţie de starea generală a pacientului şi de bolile concomitente:

- Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg şi, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.

- Tratamentul cu bortezomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m2 o dată pe săptămână, în zilele 1 şi 8, şi

- Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 şi 8.

- Inhibitori potenţi ai CYP3A4

• La pacienţii care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A şi/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol şi nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.

• Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.

• La pacienţii cu insuficienţă hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienţei şi datelor de siguranţă la această grupă de pacienţi.

• Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienţii cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacţiilor adverse.

• Dacă nu se poate evita administrarea, pacienţii trebuie monitorizaţi atent şi poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului

• Hemoleucogramă

- Hemoleucogramă completă înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat; numărul iniţial de trombocite trebuie să fie >/= 100 x 109/l, iar numărul absolut iniţial de neutrofile (NAN) >/= 1,0 x 109/l.

- Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecţie cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.

- Anterior iniţierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puţin >/= 100 x 109/l.

- Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 şi/sau 18, mai ales la pacienţii > 65 ani şi la pacienţii cu număr iniţial de trombocite situat sub 150 x 109/l.

• EKG

- Deoarece panobinostat poate creşte intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului şi repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.

- Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat.

• Electroliţi

- Valorile electroliţilor, mai ales potasiu, magneziu şi fosfor, trebuie măsurate la momentul iniţial şi monitorizate periodic conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu diaree.

- Valorile anormale trebuie corectate conform indicaţiilor clinice.

• Teste ale funcţiei hepatice

- Funcţia hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului şi, regulat, pe durata tratamentului, conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

• Teste ale funcţiei tiroidei

- Deoarece s-a raportat apariţia unui hipotiroidism uşor la pacienţii trataţi cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcţiile glandei tiroide şi glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber şi TSH), conform indicaţiilor clinice.

• Vârstnici

- Deoarece pacienţii cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvenţă mai ridicată a anumitor evenimente adverse şi întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie şi toxicitate gastrointestinală.

**V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII**

• Hemoragia

- Hemoragia a fost raportată la pacienţi în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală şi pulmonară.

- Atenţie la riscul crescut de apariţie a trombocitopeniei şi la posibilitatea apariţiei hemoragiei, mai ales la pacienţii cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.

• Infecţie

- La pacienţii cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecţii localizate şi sistemice:

- infecţii bacteriene: pneumonie,

- infecţii fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,

- infecţii virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariţia sepsisului sau la insuficienţă organică sau multiorganică cu rezultate letale.

- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie iniţiat la pacienţii cu infecţii active.

- Infecţiile existente trebuie tratate anterior iniţierii terapiei.

- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor; dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecţios şi trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.

- Dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratament antifungic adecvat.

• Femei aflate la vârstă fertilă

- Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.

- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

• Sarcina

- Datorită modului de acţiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potenţial la făt este ridicat.

- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depăşesc posibilele riscuri pentru făt.

- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

**VI. REACŢII ADVERSE**

- Infecţii: pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; infecţii virale; candidoză; sepsis

- Tulburări hematologice şi limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie

- Tulburări ale sistemului nervos: ameţeli; cefalee

- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilaţie atrială, hipo/hipertensiune arterială

- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale: tuse; dispnee

- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greaţă; vărsături; dureri abdominale; dispepsie

- Tulburări metabolice şi de nutriţie: inapetenţă, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie

- Tulburări psihice: insomnie

- Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

**VII. PRESCRIPTORI:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM**

**I. Indicaţii**

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe bază de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

**II. Criterii de includere:**

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin şi care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante

- 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 în ultima lună

- 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

- sarcină/alăptarea

- tratament anterior cu irinotecan

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

**IV. Posologie**

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 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

- perforaţie gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- reacţii de hipersensibilitate severe

- sarcină/alăptarea

- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (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

- 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 cel puţin o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală electivă

- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice - se poate reduce şi doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)

- reacţii de hipersensibilitate uşoare/moderate

- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obţinerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2 mg/kg

- proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurenţă, se reduce doza la 2 mg/kg

**Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală.

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*- Mielomul multiplu (MM)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC***

*- În combinaţie cu daratumumab şi dexametazonă, cu lenalidomidă şi dexametazonă, şi respectiv în combinaţie numai dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puţin o linie terapeutică.*

*- Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- sarcină şi alăptarea*

***IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE***

***DOZA DE ADMINISTRAT***

*- se calculează pe suprafaţa corporală până la maxim 2,2 m2;*

*- pacienţii cu o suprafaţă corporală mai mare de 2,2 m2 vor primi doza calculată pentru 2,2 m2; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutăţii mai mici sau egale cu 20%.*

***Carfilzomibum în combinaţie cu daratumumab şi cu dexametazonă***

*Un ciclul terapeutic are 28 zile.*

***Carfilzomib:***

*- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).*

*- Se începe cu o doză de 20 mg/m2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m2 (maxim = 123 mg)*

*- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu*

***Daratumumab:***

*- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză*

*- fracţionată de 8 mg/kg în zilele 1 şi 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se*

*- administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament*

*- şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de*

*- tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la*

*- progresia bolii.\*)*

*- Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii\*\*)*

*În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab, carfilzomib, daratumumab şi medicamente post-perfuzie pentru daratumumab*

**#CIN**

***\*)*** *În textul aferent medicamentului Daratumumab, sintagmele care urmează după fiecare liniuţă sunt incomplete. Apreciem că aceste sintagme ar putea forma fraze complete dacă nu ar fi fost împărţite prin liniuţe. Însă liniuţele şi sintagmele sunt reproduse exact în forma în care au fost publicate la pagina 34 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 bis din 11 martie 2022.*

***\*\*)*** *Semnul de punctuaţie de la sfârşitul acestei fraze lipseşte. Însă fraza este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 34 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 bis din 11 martie 2022.*

**#M4**

***Dexametazona:***

*- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.*

*- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib*

*Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.*

***Carfilzomibum în combinaţie cu lenalidomidă şi cu dexametazonă***

*Un ciclul terapeutic are 28 zile.*

***Carfilzomib:***

*- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).*

*- Se începe cu o doză de 20 mg/m2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m2 (maxim = 60 mg). \* Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 56 mg/m2 (maxim 123 mg)*

*- În ciclurile 2 - 12 de tratament, se administrează 27 mg/m2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu*

*- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 şi 9 nu se mai administrează*

***Lenalidomida:***

*- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1 - 21*

*- Se va avea în vedere reducerea în funcţie de necesităţi a dozei iniţiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală la începutul tratamentului*

***Dexametazona:***

*- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1, 8, 15, 22 ale ciclului de 28 zile.*

*- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib*

*Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.*

*Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.*

***Carfilzomibum în combinaţie cu dexametazonă***

*Un ciclul terapeutic are 28 zile.*

***Carfilzomib:***

*- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).*

*- Se începe cu o doză de 20 mg/m2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m2 (maxim = 123 mg). \* Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 70 mg/m2 (maxim 154 mg)*

***Dexametazona:***

*- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16, 22 + 23 ale ciclului de 28 zile.*

*- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.*

*Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.*

*Tratament complementar:*

*- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster*

*- Se recomandă profilaxia antitrombotica - după evaluarea riscurilor şi în funcţie de statusul pacientului*

*- Hidratare şi monitorizare hidro-electrolitică*

*Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienţii cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.*

*• Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât şi intravenos (250 - 500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecărei doze din ciclul 1)*

*• Se administrează suplimentar 250 - 500 ml de lichide intravenoase, după necesităţi, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.*

*Hidratarea orală şi/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcţie de necesităţi, în ciclurile subsecvente.*

*Toţi pacienţii se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcţie de starea clinică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariţiei insuficienţei cardiace*

*Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcţie de:*

*• datele clinice*

*• nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului*

*• terapia concomitentă utilizată*

*• comorbidităţi*

***MODIFICĂRI DE DOZĂ.***

*Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul reacţiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Toxicitate hematologică | Măsură recomandată |*

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

*| • Număr absolut de | • Se întrerupe administrarea |*

*| neutrofile < 0,5 x 109/l| - Dacă nivelul revine la >/= 0,5 x |*

*| (vezi pct. 4.4) | 109/l, se continuă cu aceeaşi doză |*

*| | • Pentru scăderi ulterioare < 0,5 x |*

*| | 109/l, se respectă recomandările |*

*| | anterioare şi se are în vedere următoarea|*

*| | doză mai mică pentru reiniţierea |*

*| | tratamentului cu carfilzomiba |*

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

*| • Neutropenie febrilă | • Se întrerupe administrarea |*

*| • Număr absolut de | • Dacă numărul absolut de neutrofile |*

*| neutrofile < 0,5 x 109/l| revine la nivelul iniţial şi dacă febra |*

*| şi temperatura corporală | dispare, se reia tratamentul cu aceeaşi |*

*| măsurată la nivel bucal >| doză |*

*| 38,5°C sau două | |*

*| măsurători consecutive > | |*

*| 38,0°C pe durata a 2 ore | |*

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

*| • Număr de trombocite < | • Se întrerupe administrarea |*

*| 10 x 109/l sau semne de | - Dacă nivelul revine >/= 10 x 109/l şi/|*

*| sângerare cu | sau sângerarea este controlată se |*

*| trombocitopenie (vezi | continuă cu aceeaşi doză |*

*| pct. 4.4) | • Pentru scăderi ulterioare < 10 x |*

*| | 109/l, se respectă recomandările |*

*| | anterioare şi se are în vedere următoarea|*

*| | doză mai mică pentru reiniţierea |*

*| | tratamentului cu carfilzomib |*

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

*| Toxicitate nehematologică| Măsură recomandată |*

*| (renală) | |*

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

*| • Nivel al creatininei | • Se întrerupe administrarea şi se |*

*| serice >/= 2 x nivelul | continuă monitorizarea funcţiei renale |*

*| iniţial sau | (creatinina serică sau clearance al |*

*| • Clearance al | creatininei) |*

*| creatininei < 15 ml/min | - Tratamentul cu carfilzomib se reia când|*

*| (sau clearance-ul | îmbunătăţirea funcţiei renale atinge un |*

*| creatininei scade </= 50%| nivel în limita a 25% faţă de iniţial; se|*

*| faţă de nivelul iniţial) | reiniţiază tratamentul cu următoarea doză|*

*| sau necesitatea iniţierii| mai mică\*a) |*

*| dializei (vezi pct. 4.4) | • La pacienţii dializaţi trataţi cu |*

*| | Kyprolis, doza trebuie administrată după |*

*| | efectuarea dializei |*

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

*| Alte tipuri de toxicitate| Măsură recomandată |*

*| nehematologică | |*

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

*| • Toate celelalte tipuri | • Se opreşte tratamentul până la |*

*| de toxicitate | remisiunea acestora sau până la revenirea|*

*| nehematologică de grad 3 | la nivelul iniţial |*

*| sau 4 (vezi pct. 4.4) | • Se are în vedere reiniţierea |*

*| | următorului tratament planificat cu |*

*| | următoarea doză mai mică\*a) |*

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

*Treptele de reducere a Carfilzomibum:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Regim | Doză de | Prima | A doua | A treia |*

*| | carfilzomib| reducere | reducere | reducere |*

*| | | de doză | de doză | de doză |*

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

*| Carfilzomibum + | 56 mg/m2 | 45 mg/m2 | 36 mg/m2 | 27 mg/m2 |*

*| daratumumab + | | | | |*

*| dexametazona | | | | |*

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

*| Carfilzomibum + | 27 mg/m2 | 20 mg/m2 | 15 mg/m2 | - |*

*| lenalidomida + | | | | |*

*| dexametazona | | | | |*

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

*| Carfilzomibum + | 56 mg/m2 | 45 mg/m2 | 36 mg/m2 | 27 mg/m2a|*

*| lenalidomida + | | | | |*

*| dexametazona | | | | |*

*| (administrare | | | | |*

*| săptămânală) | | | | |*

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

*| Carfilzomibum + | 56 mg/m2 | 45 mg/m2 | 36 mg/m2 | 27 mg/m2a|*

*| dexametazona | | | | |*

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

*| Carfilzomibum + | 70 mg/m2 | 56 mg/m2 | 45 mg/m2 | 36 mg/m2 |*

*| dexametazona | | | | |*

*| (administrare | | | | |*

*| săptămânală) | | | | |*

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

*Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbată pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolvă, carfilzomibul se întrerupe.*

***V. MONITORIZARE***

*La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):*

*- criteriile IMWG de evaluare a bolii*

*- examen clinic*

*- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)*

*- hemoleucograma completă*

*- coagulogramă*

*- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)*

*- probe renale*

*- electroliţi*

***PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:***

*• afecţiuni cardiace*

*- pacienţii cu semne/simptome de insuficienţă cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), şi pacienţii cu angină sau aritmii necontrolate trebuiesc evaluaţi cardiologic înaintea începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenţie particulară pe tensiunea arterială şi managementul lichidelor); ulterior, trebuiesc trataţi cu grijă, rămânând sub strictă observaţie.*

*- riscul de insuficienţă cardiacă este mai mare la pacienţii peste 75 ani*

*- se opreşte carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 şi 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcţie de evaluarea risc/beneficiu*

*• nu se poate exclude prelungirea intervalului QT*

*• tromboembolismul venos - pacienţii cu risc sau cu antecedente trebuiesc atent monitorizaţi; tromboprofilaxie*

*• toxicitate hepatică şi renală - evaluare iniţială şi monitorizare ulterioară a probelor hepatice şi renală*

*• metode contraceptive pentru femeile la vârsta fertilă*

*REACŢII ADVERSE:*

*- toxicitate cardiacă: insuficienţă cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială*

*- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecţii*

*- toxicitatea renală: insuficienţă renală acută*

*- toxicitate hepatică*

*- toxicitate hematologică: trombocitopenie şi hemoragii*

*- evenimente tromboembolice venoase*

*- sindrom de liză tumorală*

*- reacţii alergice legate de perfuzie*

*CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE*

*Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr. 1):*

***Tabel nr. 1***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Subcategorie de | Criterii de răspuns |*

*| răspuns | |*

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

*| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5 |*

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

*| CR imunofenotipic | CR strict plus |*

*| | 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 (sCR) | CR conform definiţiei de mai jos plus 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 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. |*

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

*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.*

***VI. PRESCRIPTORI***

*- Medici specialişti/primari hematologi*

*- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.*

**#M17**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM***

***1. Carcinom ovarian***

*1. în monoterapie ca tratament de întreţinere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, recidivat cu neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parţial) la chimioterapie pe bază de platină;*

*2.a. tratament de întreţinere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III şi IV) cu mutaţie BRCA1/2 (germinală şi/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parţial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie;*

*2.b. în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreţinere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III şi IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parţial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinaţie cu bevacizumab şi tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutaţie BRCA1/2 şi/sau instabilitate genomică.*

***I. Criterii de includere:***

*- vârstă peste 18 ani;*

*- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul;*

*- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară;*

*- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO;*

*- mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă în cazul răspunsului (complet sau parţial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie (indicaţia 2a);*

*- confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutaţie patogenă sau potenţial patogenă BRCA1/2 şi/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de întreţinere în asociere cu bevacizumab (indicaţia 2b);*

*- boală sensibilă la sărurile de platină - în caz de recidivă (indicaţia 1);*

*- obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină (indicaţiile 1 şi 2a) - criterii RECIST sau GCIG (CA125);*

*- obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină în combinaţie cu bevacizumab (indicaţia 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125);*

*- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.*

***II. Criterii de excludere/întrerupere:***

*- persistenţa toxicităţilor de grad >/= 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenţa calitatea de viaţă, prognosticul afecţiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);*

*- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută;*

*- tratament anterior cu inhibitori PARP - dacă s-a instalat lipsa de răspuns la aceştia;*

*- efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni;*

*- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);*

*- intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni;*

*- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate;*

*- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;*

*- sarcină sau alăptare.*

***III. Durata tratamentului:***

*Pentru indicaţia 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.*

*Pentru indicaţiile 2a şi 2b - până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.*

***IV. Forma de administrare:***

*Comprimate filmate de 100 şi 150 mg. Doza recomandată de olaparib:*

*1. în monoterapie*

*2. sau în asociere cu bevacizumab este 300 de mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).*

*Atunci când Olaparibum este utilizat în asociere cu bevacizumab, doza de bevacizumab este de 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni (pentru durata globală de tratament de maximum 15 luni, inclusiv perioadele în combinaţie cu chimioterapie sau ca tratament de întreţinere).*

***V. Monitorizare:***

*- imagistic prin examen CT/RMN;*

*- hemoleucograma - lunar.*

***VI. Situaţii particulare*** *(analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:*

*a) utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A;*

*b) insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);*

*c) status de performanţă ECOG 2-4;*

*d) persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).*

***VII. 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.*

***2. Neoplasm mamar*** *(face obiectul unui contract cost-volum)*

*Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienţi adulţi cu neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutaţii germinale ale genei BRCA1/2 şi status triplu negativ (HR-/HER2-) la pacienţii trataţi anterior cu antraciclină şi taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepţia situaţiei în care pacienţii nu aveau indicaţie pentru aceste tratamente.*

*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 0-2; ECOG 2-4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul;*

*- neoplasm mamar la pacienţii trataţi anterior cu antraciclina şi taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepţia situaţiei în care pacienţii nu aveau indicaţie pentru aceste tratamente;*

*- stadiu local avansat sau metastatic;*

*- status triplu negativ (HR-/HER2-);*

*- mutaţie germinală a genei BRCA1/2, prezentă;*

*- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.*

*NOTĂ:*

*Pot beneficia de olaparib pacienţii cu această indicaţie terapeutică care au primit anterior olaparib din surse de finanţare diferite de Programul naţional de oncologie şi nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.*

***II. Criterii de excludere/întrerupere:***

*- persistenţa toxicităţilor de grad >/= 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenţa calitatea de viaţă, prognosticul afecţiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);*

*- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută;*

*- efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni;*

*- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);*

*- intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni;*

*- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate;*

*- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;*

*- sarcină sau alăptare.*

***III. Durata tratamentului:***

*Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.*

***IV. Forma de administrare:***

*Comprimate filmate de 100 şi 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).*

***V. Monitorizare:***

*a) imagistic prin examen CT/RMN;*

*b) hemoleucograma - lunar.*

***VI. Situaţii particulare*** *(analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:*

*a) utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A;*

*b) insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);*

*c) status de performanţă ECOG 2-4;*

*d) persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).*

***VII. 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.*

***3. Cancer de prostată***

*1.a. Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienţi adulţi cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic şi mutaţie BRCA1/2 (germinală şi/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.*

*1.b. Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă şi prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este indicată clinic.*

*Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)*

***I. Criterii de includere:***

*Pentru indicaţia prevăzută la pct. 1.a:*

*- vârstă peste 18 ani;*

*- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situaţii particulare în care beneficiul depăşeşte riscul;*

*- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou;*

*- stadiu metastatic;*

*- mutaţie BRCA1/2 germinală şi/sau somatică prezentă;*

*- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant.*

*Pentru indicaţia prevăzută la pct. 1.b:*

*- vârstă peste 18 ani;*

*- ECOG 0-1 şi o speranţă de viaţă de minimum 6 luni;*

*- cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicaţie clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situaţii clinice (de exemplu, nmCRPC sau mHSPC) cu condiţia ca aceasta să fi fost întreruptă cu minimum 12 luni înaintea iniţierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison;*

*- stadiu metastatic;*

*- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant.*

*NOTĂ:*

*Pot beneficia de olaparib pacienţii cu această indicaţie terapeutică care au primit anterior olaparib din surse de finanţare diferite de Programul naţional de oncologie şi nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.*

***II. Criterii de excludere/întrerupere:***

*- persistenţa toxicităţilor de grad >/= 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenţa calitatea de viaţă, prognosticul afecţiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);*

*- efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni\*);*

*- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);*

*- intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni\*);*

*- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate;\*)*

*- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.*

*------------*

*\*) Medicamentul poate fi iniţiat în condiţii de siguranţă după aceste intervale.*

***III. Durata tratamentului:***

*Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.*

***IV. Forma de administrare:***

*Comprimate filmate de 100 şi 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg.*

*În caz de toxicitate, doza poate fi redusă la 250 mg (un comprimat de 150 mg şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).*

*Pentru indicaţia 1.b, doza recomandată de abirateronă este de 1.000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1.000 mg de la momentul includerii acestei concentraţii în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/prednisolon pe cale orală în doză de 10 mg zilnic (5 mg x 2/zi).*

*Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepţia cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.*

***V. Monitorizare:***

*- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant;*

*- hemoleucograma şi alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant - lunar.*

*NOTĂ:*

*Pentru indicaţia 1.b trebuie avute în vedere şi indicaţiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum).*

***VI. Situaţii particulare*** *(analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:*

*- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A;*

*- insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);*

*- status de performanţă mai mare decât ECOG 2;*

*- persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).*

***VII. 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.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

Mielomul multiplu (MM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu care au urmat cel puţin un tratament anterior.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru contraindicaţii suplimentare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.

- sarcina şi alăptarea

**IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE**

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu.

**Doze**

Doza iniţială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1 - 21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

**Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă**

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

| Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni) |

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

| |Săptămâna 1 |Săptămâna 2 |Săptămâna 3 |Săptămâna 4 |

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

| |Ziua |Zilele|Ziua |Zilele|Ziua |Zilele |Ziua |Zilele |

| |1 |2 - 7 |8 |9 - 14|15 |16 - 21|22 |23 - 28|

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

|Ixazomib | \_ | | | \_ | | | \_ | | | | |

| | \| | | \| | | \| | | | |

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

|Lenalidomidă| |Zilnic| |Zilnic| |Zilnic | | |

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

| | \| | \| | \| | \| | \| | \| | | |

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

|Dexametazonă| \_ | | | \_ | | | \_ | | | \_ | | |

| | \| | | \| | | \| | | \| | |

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

\_ |

\| = administrarea medicamentului

Pentru informaţii suplimentare privind lenalidomida şi dexametazona, consultaţi rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de iniţierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie >/= 1.000/mm3

- Numărul de trombocite trebuie să fie >/= 75.000/mm3

- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau </= gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluţia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranţa şi toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanţă de >/= 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puţin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Tabelul 1, iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

**Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib**

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

|Doza iniţială|Prima reducere la|A doua reducere la| Întrerupere |

|recomandată\*)| | | |

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

| 4 mg | 3 mg | 2,3 mg | |

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

\*) Doza redusă recomandată de 3 mg în prezenţa insuficienţei hepatice moderate sau severe, insuficienţei renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib şi lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităţilor care determină trombocitopenie, neutropenie şi erupţie cutanată. Din cauza acestor toxicităţi, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultaţi RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicităţi.

**Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă**

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

| Toxicităţi | Măsuri recomandate |

| hematologice | |

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

| Trombocitopenie (număr de trombocite) |

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

| Număr de | • Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi |

| trombocite | lenalidomidă până când numărul de trombocite |

| < 30.000/mm3 | ajunge la >/= 30.000/mm3. |

| | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| | lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform|

| | RCP aferent acestui medicament, şi reluaţi |

| | tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai |

| | recent al dozei. |

| | • Dacă numărul de trombocite scade din nou la |

| | < 30.000/mm3, întrerupeţi tratamentul cu |

| | ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de |

| | trombocite ajunge la >/= 30.000/mm3. |

| | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| | ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi|

| | tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai |

| | recent al dozei.\*) |

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

| Neutropenie (număr absolut de neutrofile) |

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

| Număr absolut de | • Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi |

| neutrofile | lenalidomidă până când numărul absolut de |

| < 500/mm3 | neutrofile este >/= 500/mm3. Luaţi în |

| | considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, |

| | conform ghidurilor clinice. |

| | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| | lenalidomidă la următorul nivel inferior al |

| | dozei, conform informaţiilor de prescriere |

| | aferente acestui medicament, şi reluaţi |

| | tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai |

| | recent al dozei. |

| | • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din |

| | nou la < 500/mm3, întrerupeţi tratamentul cu |

| | ixazomib şi lenalidomidă până când numărul |

| | absolut de neutrofile este >/= 500/mm3. |

| | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| | ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi|

| | tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai |

| | recent al dozei.\*) |

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

| Erupţie cutanată |

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

| Gradul+ 2 sau 3 | • Întrerupeţi tratamentul cu lenalidomidă până |

| | când erupţia cutanată revine la </= gradul 1. |

| | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| | lenalidomidă la următorul nivel inferior al |

| | dozei, conform RCP aferent acestui medicament. |

| | • Dacă erupţia cutanată de gradul 2 sau 3 |

| | reapare, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi |

| | lenalidomidă până când erupţia cutanată revine |

| | la </= gradul 1. |

| | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| | ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi|

| | tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai |

| | recent al dozei.\*) |

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

| Gradul 4 | Întrerupeţi schema de tratament. |

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

| Neuropatie periferică |

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

| Neuropatie | • Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib până când |

| periferică de | neuropatia periferică revine la </= gradul 1 |

| gradul 1 însoţită | fără durere sau la valoarea iniţială a |

| de durere sau | pacientului. |

| neuropatie | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| periferică de | ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. |

| gradul 2 | |

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

| Neuropatie | • Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În |

| periferică de | general, în caz de toxicitate, înainte de |

| gradul 2 însoţită | reluarea tratamentului cu ixazomib, starea |

| de durere sau | pacientului ar trebui să revină la cea iniţială |

| neuropatie | sau </= gradul 1, la latitudinea medicului. |

| periferică de | • După recuperare, reluaţi tratamentul cu |

| gradul 3 | ixazomib la următorul nivel inferior al dozei. |

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

| Neuropatie | Întrerupeţi schema de tratament. |

| periferică de | |

| gradul 4 | |

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

| Alte toxicităţi non-hematologice |

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

| Alte toxicităţi | • Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În |

| non-hematologice | general, în caz de toxicitate, înainte de |

| de gradul 3 sau 4 | reluarea tratamentului cu ixazomib, starea |

| | pacientului ar trebui să revină la cea iniţială |

| | sau cel mult la gradul 1, la latitudinea |

| | medicului. |

| | • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, |

| | după recuperare reluaţi tratamentul cu ixazomib |

| | la următorul nivel inferior al dozei. |

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

\*) În cazul în care situaţia se repetă, alternaţi modificarea dozei de lenalidomidă şi de ixazomib.

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Naţional pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

**V. MONITORIZARE:**

La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii

- examen clinic

- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică

- hemoleucograma completă

- coagulograma

- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)

- probe renale

- electroliţi

**PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:**

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru informaţii suplimentare privind atenţionările şi precauţiile speciale pentru utilizare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.

**Trombocitopenie**

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile iniţiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puţin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei.

Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei şi transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

**Toxicităţi gastro-intestinale**

Au fost raportate diaree, constipaţie, greaţă şi vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice şi antidiareice şi tratament de susţinere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3 - 4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentraţiei serice de potasiu.

**Neuropatie periferică**

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienţii care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

**Edem periferic**

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente şi, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistenţă medicală de susţinere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informaţiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

**Reacţii cutanate**

A fost raportată erupţie cutanată în asociere cu ixazomib. Erupţia cutanată trebuie tratată prin măsuri de susţinere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

**Hepatotoxicitate**

Au fost raportate mai puţin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică şi hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

**Sarcina**

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib şi timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

**Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă**

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienţi cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conştienţă modificată şi tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanţă magnetică. La pacienţii la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina şi sunătoarea (Hypericum perforatum). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizaţi îndeaproape pacienţii pentru ţinerea bolii sub control.

**REACŢII ADVERSE** (Tabelul 3):

**Tabelul 3: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă (toate gradele, gradul 3 şi gradul 4)**

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

| Aparate, sisteme şi organe/ | Reacţii | Reacţii | Reacţii |

| reacţie adversă | adverse | adverse | adverse |

| | (toate | de | de |

| | gradele) | gradul 3 | gradul 4 |

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

| Infecţii şi infestări |

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

| Infecţie la nivelul căilor | Foarte | Mai puţin | |

| respiratorii superioare | frecvente | frecvente | |

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

| Herpes zoster | Frecvente | Frecvente | |

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

| Tulburări hematologice şi limfatice |

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

| Trombocitopenie\*) | Foarte | Foarte | Frecvente |

| | frecvente | frecvente | |

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

| Neutropenie\*) | Foarte | Foarte | Frecvente |

| | frecvente | frecvente | |

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

| Tulburări ale sistemului nervos |

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

| Neuropatii periferice\*) | Foarte | Frecvente | |

| | frecvente | | |

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

| Tulburări gastro-intestinale |

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

| Diaree | Foarte | Frecvente | |

| | frecvente | | |

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

| Greaţă | Foarte | Frecvente | |

| | frecvente | | |

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

| Vărsături | Foarte | Mai puţin | |

| | frecvente | frecvente | |

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

| Constipaţie | Foarte | Mai puţin | |

| | frecvente | frecvente | |

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

| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |

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

| Erupţie cutanată\*) | Foarte | Frecvente | |

| | frecvente | | |

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

| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |

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

| Dorsalgie | Foarte | Mai puţin | |

| | frecvente | frecvente | |

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

| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare |

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

| Edem periferic | Foarte | Frecvente | |

| | frecvente | | |

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

\*) Reprezintă o grupare a termenilor preferaţi.

Notă: reacţiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferaţi se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

**CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG). (Tabelul 4):

**Tabelul 4**

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

| Subcategorie de | Criterii de răspuns |

| răspuns | |

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

| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5 |

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

| CR imunofenotipic | CR strict plus |

| | 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 (sCR) | CR conform definiţiei de mai jos plus 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 IM 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 | Reducerea 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. |

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

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.

**VI. PRESCRIPTORI**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*• Leucemia limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)*

*• Leucemia acută mieloidă (LAM)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT***

***A. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL)***

*• Primă linie de tratament:*

*•* ***în asociere cu obinutuzumab***

*•* ***în monoterapie*** *- în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B*

*• A doua linie de tratament:*

*•* ***în asociere cu rituximab***

*•* ***în monoterapie*** *- în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B*

*•* ***în monoterapie*** *- în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B*

*• Linia de tratament 3+:*

*•* ***în asociere cu rituximab***

*•* ***în monoterapie*** *- în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B*

*•* ***în monoterapie*** *- în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B*

*•* ***în monoterapie*** *- în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi care au avut eşec atât la chimioterapie şi imunoterapie cât şi la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B*

*În situaţii excepţionale în care pacienţii sunt recăzuţi sau refractari la chimioterapie şi immunoterapie şi nu sunt eligibili pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B şi nu există alternative terapeutice (pacienţii nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):*

*• Linia de tratament 2 +:*

*•* ***în monoterapie*** *- în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - la pacienţi care au avut eşec la chimioterapie şi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B*

***B. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie acută mieloidă (LAM)***

*• Primă linie de tratament:*

*•* ***în asociere cu un agent hipometilant*** *- la pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Sarcină*

***IV. TRATAMENT***

*• Comprimate filmate, concentraţie 10 mg, 50 mg, 100 mg*

***A. Leucemia limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)***

***Doza recomandată:***

*Calendarul de titrare a dozei*

*Doza iniţială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.*

*Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicaţiilor din Tabelul 1.*

***Tabelul 1: Calendarul creşterii dozei***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Săptămâna*** *|* ***Doza zilnică de venetoclax*** *|*

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

*| 1 | 20 mg |*

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

*| 2 | 50 mg |*

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

*| 3 | 100 mg |*

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

*| 4 | 200 mg |*

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

*| 5 şi ulterior | 400 mg |*

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

***Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab***

*Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile: 6 Cicluri în combinaţie cu obinutuzumab, urmate de 6 Cicluri de venetoclax administrat în monoterapie.*

*a. Obinutuzumab:*

*- 100 mg în Ciclul 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2.*

*- 1000 mg în Zilele 8 şi 15 ale Ciclului 1 şi Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 Cicluri*

*b. Venetoclax:*

*- Schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) se începe în* ***Ciclul 1 Ziua 22*** *şi se continuă până la Ciclul 2 Ziua 28*

*- După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclul 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12*

*Semnificaţia coloanelor din tabelul de mai jos este următoarea:*

*A - Ciclurile 3 - 6;*

*B - Ciclurile 7 - 12.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Ciclul 1 | Ciclul 2 | A | B |*

*| | | | | |*

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

*|VENETOCLAX | |Săpt.|Săpt.|Săpt.|Săpt.|Săpt.| | |*

*| | |1 |2 |3 |4 |5 | | |*

*| | |ziua | | | | | | |*

*| | |22 | | | | | | |*

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

*| | |20 |50 |100 |200 |400 |400 |400 |*

*| | |mg/zi|mg/zi|mg/zi|mg/zi|mg/zi|mg/zi|mg/zi|*

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

*|OBINUTUZUMAB|Ziua|Ziua|Ziua| |Ziua | |Ziua | |*

*| |1 |8 |15 | |1 | |1\*) | |*

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

*| |1000|1000|1000| |1000 | |1000 | |*

*| |mg |mg |mg | |mg iv| |mg iv| |*

*| |iv |iv |iv | | | | | |*

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

*\*) a fiecărui ciclu de 28 de zile*

***Venetoclax administrat în asociere cu rituximab***

*După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul "Calendarul creşterii dozei"), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab. Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.*

*Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei şi a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:*

*- 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*

*- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată (s.c.) în doză fixă de 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |Înaintea ciclului 1 |Ciclul|Ciclurile |Ciclurile|*

*| | |1 |2 - 6 |7 - 24 |*

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

*|VENETOCLAX|Săpt.|Săpt.|Săpt.|Săpt.|Săpt.| | | |*

*| |1 |2 |3 |4 |5 | | | |*

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

*| |20 |50 |100 |200 |400 |400 |400 mg/zi |400 mg/zi|*

*| |mg/zi|mg/zi|mg/zi|mg/zi|mg/zi|mg/zi | | |*

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

*|RITUXIMAB | |Ziua 1|Ziua 1\*) | |*

*| | |375 |500 mg/m2| |*

*| | |mg/m2|iv* ***sau*** *| |*

*| | |iv |1600 mg | |*

*| | | |s.c. | |*

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

*\*) ziua 1 a următoarelor 5 cicluri*

***Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie***

*Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.*

***B. Leucemia acută mieloidă (LAM)***

*Titrarea dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Ziua*** *|* ***Doza zilnică de venetoclax*** *|*

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

*| 1 | 100 mg |*

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

*| 2 | 200 mg |*

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

*| 3 şi ulterior | 400 mg |*

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

*- Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m2 fie intravenos, fie subcutanat, în zilele 1 - 7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.*

*- Decitabina trebuie administrată la o doză de 20 mg/m2 intravenos în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.*

*Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă, dacă este necesar, pentru abordarea terapeutică a toxicităţilor hematologice şi pentru recuperarea hematologică.*

*Tratamentul cu venetoclax, în asociere cu un agent hipometilant, trebuie continuat până când se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.*

***Mod de administrare***

*- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi*

*- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariţiei ineficacităţii*

*- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghiţite*

*- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineaţa pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator*

*- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla şi de fruct stea (carambola)*

***Ajustarea dozelor***

*Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicităţi\*a) în LLC*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Eveniment*** *|* ***Episod*** *|* ***Acţiune*** *|*

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

*|* ***Sindrom de liză tumorală*** *|*

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

*| Modificări | Orice | Amânaţi administrarea dozei din ziua |*

*| ale testelor| episod | următoare. Dacă acestea se normalizează |*

*| biochimice | | în interval de 24 până la 48 de ore de la|*

*| sanguine sau| | ultima doză, reluaţi tratamentul cu |*

*| simptome | | aceeaşi doză. |*

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

*| pentru SLT | | În cazul oricăror modificări ale testelor|*

*| | | biochimice sanguine care necesită un |*

*| | | interval de peste 48 de ore pentru |*

*| | | normalizare, reluaţi tratamentul cu o |*

*| | | doză mai mică (vezi Tabelul 2). |*

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

*| | | În cazul evenimentelor de SLT manifestat |*

*| | | clinic\*b), reluaţi tratamentul cu o doză |*

*| | | mai mică după remitere (vezi Tabelul 2). |*

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

*|* ***Toxicităţi non-hematologice*** *|*

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

*| Toxicităţi | Primul | Întrerupeţi administrarea de venetoclax. |*

*| non- | episod | După remiterea evenimentului de |*

*| hematologice| | toxicitate la Gradul 1 sau până la |*

*| de grad 3 | | nivelul iniţial, tratamentul cu |*

*| sau 4 | | venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi |*

*| | | doză. Nu este necesară ajustarea dozei. |*

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

*| | Al doilea | Întrerupeţi administrarea de venetoclax. |*

*| | şi | Atunci când se reia tratamentul cu |*

*| | următoarele| venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie|*

*| | | respectate recomandările privind |*

*| | | reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul |*

*| | | poate să decidă o scădere mai mare a |*

*| | | dozei. |*

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

*|* ***Toxicităţi hematologice*** *|*

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

*| Neutropenie | Primul | Întrerupeţi administrarea de venetoclax. |*

*| de grad 3 | episod | Pentru a reduce riscurile de infecţie |*

*| însoţită de | | asociate cu neutropenia, se poate |*

*| infecţie sau| | administra factor de stimulare a |*

*| febră sau | | coloniilor formatoare de granulocite |*

*| toxicităţi | | (G-CSF) împreună cu venetoclax, dacă este|*

*| hematologice| | indicat din punct de vedere clinic. După |*

*| de grad 4 | | remiterea evenimentului de toxicitate la |*

*| (cu excepţia| | Gradul 1 sau până la nivelul iniţial, |*

*| limfopeniei)| | tratamentul cu venetoclax poate fi reluat|*

*| | | cu aceeaşi doză. |*

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

*| | Al doilea | Întrerupeţi administrarea de venetoclax. |*

*| | şi | Se ia în considerare administrarea de |*

*| | următoarele| G-CSF, dacă este indicat din punct de |*

*| | | vedere clinic. Atunci când se reia |*

*| | | tratamentul cu venetoclax ca urmare a |*

*| | | remiterii, trebuie respectate |*

*| | | recomandările privind reducerea dozei din|*

*| | | Tabelul 2. Medicul poate să decidă o |*

*| | | scădere mai mare a dozei. |*

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

*| \*a) Reacţiile adverse au fost clasificate pe baza CTCAE NCI |*

*| versiunea 4.0. |*

*| \*b) SLT manifestat clinic a fost definit ca SLT confirmat prin |*

*| analize de laborator, cu consecinţe clinice cum sunt: insuficienţă |*

*| renală acută, aritmii cardiace sau crize convulsive şi/sau moarte |*

*| subită |*

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

*- Pentru pacienţii care necesită o scădere a dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax*

*Modificări recomandate ale dozei din cauza reacţiilor adverse în LAM*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Reacţie | Episoade | Modificarea dozei |*

*| adversă | | |*

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

*|* ***Reacţii adverse hematologice*** *|*

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

*| Neutropenie | Episoade | În majoritatea cazurilor, nu întrerupeţi |*

*| de gradul 4 | înainte de | tratamentul cu venetoclax în asociere cu |*

*| (NAN < 500/ | obţinerea | azacitidină sau decitabină din cauza |*

*| microlitru) | remisiunii | citopeniilor înainte de a obţine |*

*| cu sau fără | \*a) | remisiunea. |*

*| febră sau |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| infecţie | Primul | Amânaţi ciclul ulterior de venetoclax în |*

*| sau | episod după| asociere cu azacitidină sau decitabină şi|*

*| Trombocito- | obţinerea | monitorizaţi hemoleucograma. Administraţi|*

*| penie de | remisiunii | factorul de stimulare a coloniilor |*

*| gradul 4 | şi care | formatoare de granulocite (G-CSF) dacă |*

*| (număr de | durează cel| este indicat clinic pentru neutropenie. |*

*| trombocite <| puţin | După remitere până la gradul 1 sau 2, |*

*| 25 x 103/ | 7 zile | reluaţi tratamentul cu venetoclax în |*

*| microlitru) | | aceeaşi doză în asociere cu azacitidină |*

*| | | sau decitabină. |*

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

*| | Episoade | Amânaţi ciclul ulterior de venetoclax în |*

*| | ulterioare | asociere cu azacitidină sau decitabină şi|*

*| | în cicluri | monitorizaţi hemoleucograma. Administraţi|*

*| | după | G-CSF dacă este indicat clinic pentru |*

*| | obţinerea | neutropenie. |*

*| | remisiunii | După remitere până la gradul 1 sau 2, |*

*| | şi care | reluaţi tratamentul cu venetoclax în |*

*| | durează | aceeaşi doză în asociere cu azacitidină |*

*| | 7 zile sau | sau decitabină şi reduceţi durata |*

*| | mai mult | tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în |*

*| | | timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi|*

*| | | 21 de zile în loc de 28 de zile. |*

*| | | Consultaţi informaţiile de prescriere a |*

*| | | azacitidinei pentru informaţii |*

*| | | suplimentare. |*

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

*|* ***Reacţii adverse non-hematologice*** *|*

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

*| Toxicităţi | Orice | Întrerupeţi administrarea de venetoclax |*

*| non- | episod | dacă nu se obţine remiterea cu tratament |*

*| hematologice| | de susţinere. După remitere până la |*

*| de grad 3 | | gradul 1 sau la nivelul iniţial, reluaţi |*

*| sau 4 | | administrarea de venetoclax cu aceeaşi |*

*| | | doză. |*

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

*| \*a) Luaţi în considerare evaluarea măduvei osoase |*

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

***Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT şi al altor tipuri de toxicitate***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Doza la momentul întreruperii | Doza la reluarea tratamentului |*

*| (mg) | (mg\*a)) |*

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

*| 400 | 300 |*

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

*| 300 | 200 |*

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

*| 200 | 100 |*

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

*| 100 | 50 |*

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

*| 50 | 20 |*

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

*| 20 | 10 |*

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

*\*a) Doza modificată trebuie continuată timp de săptămână înainte de creşterea acesteia.*

*La pacienţii al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariţie a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică (de exemplu, toate sau unele valori de ajustare a dozei).*

***Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A***

*Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A creşte expunerea la venetoclax (adică Cmax şi ASC) şi poate creşte riscul de apariţie a SLT, în perioada de iniţiere a tratamentului şi în perioada de ajustare a dozei, şi de apariţie a altor fenomene toxice.*

*La toţi pacienţii, dacă trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A, urmaţi recomandările pentru gestionarea interacţiunilor medicamentoase. Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate şi poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.*

***Tabelul 3: Managementul potenţialelor interacţiuni ale Venetoclax cu inhibitori CYP3A***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Inhibitor*** *|* ***Fază*** *|* ***LLC*** *|* ***LAM*** *|*

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

*|* ***Inhibitor*** *| Perioada de | Contraindicat | Ziua 1 - 10 mg |*

*|* ***puternic*** *| iniţiere şi | | Ziua 2 - 20 mg |*

*|* ***al CYP3A*** *| de titrare | | Ziua 3 - 50 mg |*

*| | a dozei | | Ziua 4 - 100 mg sau mai |*

*| | | | puţin |*

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

*| | Doza zilnică | Reduceţi doza de venetoclax la 100 mg sau|*

*| | constantă | mai puţin (sau cu cel puţin 75% dacă este|*

*| | (după | deja modificată din alte motive) |*

*| | perioada de | |*

*| | titrare a | |*

*| | dozei) | |*

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

*|* ***Inhibitor*** *| Toate | Reduceţi doza de venetoclax cu cel puţin |*

*|* ***moderat al****| | 50% |*

*|* ***CYP3A\*a)*** *| | |*

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

*| \*a) La pacienţii cu LLC, evitaţi utilizarea concomitentă a |*

*| venetoclax cu inhibitori moderaţi ai CYP3A în perioada de iniţiere a|*

*| tratamentului şi în timpul perioadei de titrare a dozei. Luaţi în |*

*| considerare medicamente alternative sau reduceţi doza de venetoclax |*

*| aşa cum este descris în acest tabel. |*

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

*Omiterea unei doze*

*- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeaşi zi*

*- În cazul în care pacientul a omis o doză şi au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare*

*- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă*

*- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare*

***V. CONTRAINDICAŢII***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conţin sunătoare*

*- La pacienţii cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei*

***VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

***Prevenirea apariţiei sindromului de liză tumorală (SLT):***

***LLC***

*• Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toţi pacienţii cu LLC*

*• Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei*

*• Trebuie evaluaţi factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariţie al SLT şi trebuie asigurată o hidratare profilactică şi trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienţilor înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT*

*• Riscul de apariţie a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulţi factori, inclusiv comorbidităţile, în special funcţia renală redusă [clearance-ul creatininei (CrCl) < 80 ml/minut] şi încărcătura tumorală. Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax*

*Măsurile profilactice ale SLT recomandate în funcţie de încărcătura tumorală la pacienţii cu LLC*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Încărcătura tumorală*** *|* ***Profilaxie*** *|* ***Monitorizarea*** *|*

*| | |* ***testelor*** *|*

*| | |* ***biochimice*** *|*

*| | |* ***sanguine\*c), \*d)*** *|*

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

*| | Hidratare\*a)| Medicamente | Stabilirea şi |*

*| | | care scad | frecvenţa |*

*| | | acidul | evaluărilor |*

*| | | uric\*b) | |*

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

*| Redusă | Toţi | Orală | Alopurinol | Regim ambulator |*

*| | ganglionii | (1,5 - 2 l) | | • Pentru prima |*

*| | < 5 cm | | | doză de 20 mg şi |*

*| | ŞI | | | 50 mg: Înainte de|*

*| | NAL < 25 x | | | administrarea |*

*| | 109/l | | | dozei, la 6 până |*

*| | | | | la 8 ore, la 24 |*

*| | | | | de ore |*

*| | | | | • Pentru creşteri|*

*| | | | | ulterioare ale |*

*| | | | | dozei: Înainte de|*

*| | | | | administrarea |*

*| | | | | dozei |*

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

*| Medie | Orice | Orală | Alopurinol | Regim ambulator |*

*| | ganglion | (1,5 - 2 l) | | • Pentru prima |*

*| | între 5 cm | şi se ia în | | doză de 20 mg şi |*

*| | şi < 10 cm | considerare | | 50 mg: Înainte de|*

*| | SAU | administrare| | administrarea |*

*| | NAL >/= | suplimentară| | dozei, la 6 până |*

*| | 25 x 109/l| pe cale | | la 8 ore, la 24 |*

*| | | intravenoasă| | de ore |*

*| | | | | • Pentru creşteri|*

*| | | | | ulterioare ale |*

*| | | | | dozei: Înainte de|*

*| | | | | administrarea |*

*| | | | | dozei |*

*| | | | | • Pentru prima |*

*| | | | | doză de 20 mg şi |*

*| | | | | 50 mg: Se ia în |*

*| | | | | considerare |*

*| | | | | spitalizarea în |*

*| | | | | cazul pacienţilor|*

*| | | | | cu CrCl < |*

*| | | | | 80 ml/min; vezi |*

*| | | | | mai jos pentru |*

*| | | | | monitorizarea în |*

*| | | | | timpul |*

*| | | | | spitalizării |*

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

*| Ridicată| Orice | Orală | Alopurinol; | În spital |*

*| | ganglion | (1,5 - 2 l) | se ia în | • Pentru prima |*

*| | >/= 10 cm | şi pe cale | considerare | doză de 20 mg şi |*

*| | SAU | intravenoasă| rasburicaza,| 50 mg: Înainte de|*

*| | NAL >/= | (150 - 200 | dacă nivelul| administrarea |*

*| | 25 x 109/l| ml/h în | iniţial de | dozei, la 4, 8, |*

*| | ŞI | funcţie de | acid uric | 12 şi 24 de ore |*

*| | orice | toleranţă) | este ridicat| Regim ambulator |*

*| | ganglion | | | • Pentru creşteri|*

*| | >/= 5 cm | | | ulterioare ale |*

*| | | | | dozei: Înainte de|*

*| | | | | administrarea |*

*| | | | | dozei, la 6 până |*

*| | | | | la 8 ore, la 24 |*

*| | | | | de ore |*

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

*| NAL = număr absolut de limfocite; CrCl = clearance al creatininei. |*

*| \*a) Pacienţii trebuie instruiţi să consume zilnic apă, începând cu |*

*| 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei şi pe toată durata |*

*| acesteia, în special înainte de şi în zilele iniţierii tratamentului|*

*| şi la fiecare creştere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide|*

*| intravenos în cazul pacienţilor care nu pot menţine o hidratare |*

*| corespunzătoare pe cale orală. |*

*| \*b) Trebuie iniţiată administrarea de alopurinol sau inhibitori ai |*

*| xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de iniţierea administrării |*

*| de venetoclax. |*

*| \*c) Trebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric,|*

*| fosfor, calciu şi creatinină); trebuie evaluate în timp real. |*

*| \*d) La creşterea ulterioară a dozei, trebuie monitorizate testele |*

*| biochimice sanguine la 6 până la 8 ore şi la 24 de ore la pacienţii |*

*| care continuă să prezinte risc de SLT. |*

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

***LAM***

*Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare:*

*• Toţi pacienţii trebuie să aibă un număr de leucocite < 25 x 109/l înainte de iniţierea tratamentului cu venetoclax şi poate fi necesară citoreducţia înainte de tratament*

*• Toţi pacienţii trebuie să fie hidrataţi în mod adecvat şi să li se administreze medicamente care scad acidul uric înainte de iniţierea primei doze de venetoclax şi în timpul perioadei de titrare a dozei*

*• Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu şi creatinină) şi trebuie corectate valorile anormale pre-existente înainte de iniţierea tratamentului cu venetoclax*

*• Testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate înainte de administrarea dozei pentru riscul de apariţie a SLT, la 6 până la 8 ore după fiecare doză nouă în timpul titrării şi la 24 de ore după administrarea dozei finale*

*• Pentru pacienţii cu risc de apariţie a SLT (de exemplu, blaşti circulanţi, încărcătura leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcţie renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator şi reducerea dozei iniţiale de venetoclax*

*• Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remiterea citopeniilor. Modificarea dozei şi întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiunii*

***VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE***

*• Sindrom de liză tumorală*

*• Neutropenie şi infecţii*

*- În studiile în care pacienţii au fost trataţi cu venetoclax în asociere cu rituximab sau obinutuzumab şi în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4 la pacienţii cu LLC*

*- La pacienţii cu LAM, neutropenia de gradul 3 sau 4 este frecventă înainte de începerea tratamentului. Numărul de neutrofile poate scădea cu venetoclax în asociere cu un agent hipometilant. Neutropenia poate reapărea odată cu ciclurile de terapie ulterioare.*

*- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului. Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienţii cu neutropenie severă*

*- Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecţie. Infecţiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene, întreruperea sau reducerea dozei şi utilizarea factorilor de creştere (de exemplu, G-CSF) după caz*

*• Imunizare*

*- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul şi după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.*

*• Inductori ai CYP3A*

*- Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax şi ca urmare apariţia riscului de scădere a eficacităţii. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderaţi ai CYP3A4*

*• Femeile aflate la vârsta fertilă*

*- Trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax şi timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.*

*• Sarcina şi alăptarea*

*- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii*

*- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.*

*• Fertilitate*

*- Poate fi compromisă la sexul masculin din cauza tratamentului cu venetoclax; poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.*

***VIII. INTERACŢIUNI***

*•* ***Inhibitori ai CYP3A***

*- Pentru pacienţii care necesită utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) sau cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacin, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), dozele de venetoclax trebuie administrate conform Tabel 3*

*- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului*

*- Trebuie evitată utilizarea produselor care conţin grapefruit, portocale de Sevilla şi fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conţin inhibitori ai CYP3A.*

*•* ***Inhibitori ai gp-P şi ai BCRP***

*- Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex.. rifampicină) şi ai BCRP la iniţierea şi în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P şi al BCRP, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea semnelor de toxicitate*

*•* ***Inductori ai CYP3A***

*- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducţie a CYP3A mai mică. Produsele care conţin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacităţii*

*•* ***Azitromicină***

*- În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax*

*•* ***Medicamente care scad aciditatea gastrică***

*- Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagonişti ai receptorilor H2, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilităţii venetoclax*

*•* ***Chelatori ai acizilor biliari***

*- Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbţia venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacţiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puţin 4 - 6 ore după chelator.*

*•* ***Warfarină***

*- Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internaţional normalizat (INR) la pacienţii care utilizează warfarină*

*•* ***Substraturi ale gp-P, BCRP şi OATP1B1***

*- Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauţie. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran exetilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potenţială interacţiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicităţii legate de statine.*

***IX. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT***

*Eficacitatea tratamentului cu venetoclax în* ***LLC*** *se apreciază pe baza criteriilor ghidului iwCLL (International Workshops on CLL) şi în* ***LAM*** *se apreciază pe baza criteriilor menţionate în European Leukemia Net (ELN)*

***X. CRITERII DE OPRIREA/ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI***

*- Progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient*

*- Pentru pacienţii care necesită o scădere a dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, se ia în considerare oprirea tratamentului cu venetoclax*

*- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LLC pentru modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT; toxicităţi non-hematologice de grad 3 sau 4; neutropenie de grad 3 însoţită de infecţie sau febră sau toxicităţi hematologice de grad 4 (cu excepţia limfopeniei)*

*- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LAM pentru abordarea terapeutică a toxicităţilor hematologice şi pentru recuperarea hematologică; dacă nu se obţine remiterea cu tratament de susţinere în cazul toxicităţilor non-hematologice de grad 3 sau 4*

*- Sarcină*

***XI. PRESCRIPTORI:***

*- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală)*

*- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL***

***A. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*• Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractară, în recădere post transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE:***

*• Pacienţii copii şi adolescenţi şi pacienţii adulţi tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare;*

*Nota. La pacienţii cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc*

***III. CONTRAINDICAŢII:***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*• Trebuie avute în vedere contraindicaţiile privind chimioterapia de limfodepleţie.*

***IV. TRATAMENT***

*• Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;*

*• Terapia trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice şi instruit pentru administrarea medicamentului şi monitorizarea pacienţilor trataţi cu tisagenlecleucel;*

*• Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab şi echipament de urgenţă pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariţiei sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.*

*• Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;*

*• De regulă, fabricarea şi eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.*

*• Tisagenlecleucel se administrează o singură data.*

*• Tratamentul va fi iniţiat după obţinerea consimţământului informat al pacientului/aparţinătorilor acestuia.*

*Doze*

*Doze la pacienţii copii şi adolescenţi şi la pacienţii adulţi tineri, cu LAL cu celulă de tip B*

*- Pentru pacienţii cu o greutate corporală de 50 kg şi sub: 0,2 până la 5,0 x 106 celule T CAR viabile/kg corp;*

*- Pentru pacienţii cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la 2,5 x 108 celule T CAR viabile (fără a fi în funcţie de greutatea corporală).*

*Condiţii premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleţie)*

*Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleţie înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este </= 1000 celule/µl.*

*Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleţie. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie şi perfuzare şi dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleţie înainte de a i se administra tisagenlecleucel.*

*LAL cu celulă de tip B*

*Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleţie este:*

*- Fludarabină (30 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 4 zile) şi ciclofosfamidă (500 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).*

*În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conţinut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleţie, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:*

*- Citarabină (500 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile) şi etoposid (150 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).*

*Chimioterapia de limfodepleţie poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică </= 1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.*

*Tratament premergător*

*Pentru a reduce la minimum posibilele reacţii acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol şi difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizaţi corticosteroizi decât în caz de urgenţă cu potenţial letal.*

*Monitorizare după perfuzare*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne şi simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice şi alte toxicităţi.*

*Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare şi la apariţia primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine şi/sau ale evenimentelor neurologice;*

*- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului*

*- Pacienţii trebuie sfătuiţi să rămână în proximitatea (la o distanţă de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.*

*Mod de administrare*

*Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.*

*Măsuri de precauţie de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

*Acest medicament conţine celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauţie (să poarte mănuşi şi ochelari de protecţie) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecţioase, asemănător oricărui material de origine umană.*

*Pregătirea pentru administrarea perfuziei*

*Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informaţiilor unice, esenţiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.*

*Decongelarea tisagenlecleucel şi administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans şi ajustat în funcţie de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat şi ajuns la temperatura ambientală (20°C - 25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menţine nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.*

*Administrare*

*Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleţie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitaţională. Trebuie perfuzat conţinutul integral al pungii(ilor) de perfuzare.*

*Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluţie de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei şi pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.*

*Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este </= 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:***

*• Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului şi numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.*

*• Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecţiunile de mai jos:*

*- Reacţii adverse grave nerezolvate (mai ales reacţii pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;*

*- Infecţie activă necontrolată;*

*- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);*

*- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleţie.*

*• Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic şi terapeutic împotriva infecţiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecţii existente.*

*• În cazul neutropeniei febrile, infecţia trebuie evaluată şi tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide şi alte măsuri de susţinere, după cum este indicat din punct de vedere medical.*

*• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, ţesuturi sau celule.*

*• La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca remisie completă (CR) sau, remisie completă cu hemogramă incompletă (CRi)*

*- Remisia completă (CR) este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară şi recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite > 100000/µl şi număr absolut de neutrofile > 1000/µl) fără transfuzie sanguină*

*- Remisie completă cu recuperare hematologică incompletă (CRi) este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară şi fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite < 100 000/µl şi număr absolut de neutrofile < 1000/µl)*

*• Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienţilor după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sângelui periferic şi al măduvei osoase, examen SNC, examen fizic şi al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani şi apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani*

*• Sindromul de eliberare de citokine*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greaţă, vărsături, diaree, diaforeză, erupţii cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficienţă cardiacă şi aritmie, insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică, însoţită de valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) şi limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.*

*- Factorii de risc sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleţie, infecţie activă şi debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.*

*- În aproape toate cazurile, apariţia sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.*

***Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine***

*- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcţie de tabloul clinic al pacientului şi conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.*

*- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână şi disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.*

*- În situaţii de urgenţă cu potenţial letal, se pot administra corticosteroizi.*

*- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniştilor factorului de necroză tumorală (TNF).*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***- Severitatea sindromului de*** *|* ***- Tratament*** *|*

*|* ***eliberare de citokine*** *| |*

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

*|* ***- Sindrom prodromal:*** *| - Se observă pacientul; se exclude |*

*| - Febră de grad scăzut, | diagnosticul de infecţie; se |*

*| fatigabilitate, anorexie | administrează antibiotice conform |*

*| | recomandărilor locale dacă pacientul|*

*| | este neutropenic; se asigură |*

*| | susţinere simptomatică. |*

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

*|* ***- Sindromul de eliberare de*** *| - Se administrează antipiretice, |*

*|* ***citokine care necesită*** *| oxigen, fluide intravenos şi/sau |*

*|* ***intervenţie uşoară - unul sau*** *| vasopresoare în doză mică, după cum |*

*|* ***mai multe dintre următoarele*** *| este necesar. |*

*|* ***simptome:*** *| |*

*| - Febră mare | |*

*| - Hipoxie | |*

*| - Hipotensiune arterială | |*

*| uşoară | |*

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

*|* ***- Sindromului de eliberare de*** *| • Se administrează vasopresoare în |*

*|* ***citokine care necesită*** *| doză mare sau multiple, oxigen, |*

*|* ***intervenţie moderată până la*** *| ventilaţie mecanică şi/sau alte |*

*|* ***agresivă - unul sau mai multe*** *| măsuri de susţinere, după cum este |*

*|* ***dintre următoarele simptome:*** *| necesar. |*

*| - Instabilitate hemodinamică | • Se administrează tocilizumab. |*

*| în ciuda administrării | - Pacient cu masă corporală sub 30 |*

*| intravenoase de fluide şi | kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de|*

*| susţinere vasopresoare | 1 oră |*

*| - Agravarea detresei | - Pacient cu masă corporală >/= 30 |*

*| respiratorii, inclusiv | kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de |*

*| infiltrate pulmonare, | 1 oră (doză maximă 800 mg) |*

*| creşterea necesarului de | - Se repetă administrarea |*

*| oxigen, inclusiv oxigen în | tocilizumab după cum este necesar, |*

*| flux crescut şi/sau | la un interval minim de 8 ore, dacă |*

*| necesitatea ventilaţiei | nu există nicio ameliorare clinică. |*

*| mecanice | - Dacă nu există nicio reacţie de |*

*| - Deteriorare rapidă a stării | răspuns la a doua doză de |*

*| clinice | tocilizumab, se are în vedere o a |*

*| | treia doză de tocilizumab sau se |*

*| | implementează măsuri alternative |*

*| | pentru tratarea sindromului de |*

*| | eliberare de citokine. |*

*| | - Se limitează la un total maxim de|*

*| | 4 doze de tocilizumab. |*

*| | • Dacă nu are loc o îmbunătăţire |*

*| | clinică în 12 - 18 ore de la prima |*

*| | doză de tocilizumab sau situaţia se |*

*| | agravează în orice moment, se |*

*| | administrează metilprednisolon 2 mg/|*

*| | kg ca doză iniţială, apoi 2 mg/kg pe|*

*| | zi până când vasopresoarele şi |*

*| | oxigenul în doză mare nu mai sunt |*

*| | necesare, apoi doza se reduce |*

*| | treptat. |*

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

*• Reacţii adverse de natură neurologică*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conştienţă, convulsii, afazie şi tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienţii trebuie diagnosticaţi şi trataţi în funcţie de fiziopatologia existentă şi în conformitate cu protocoalele locale.*

*- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel şi au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimente neurologice a fost de 8 zile în LAL cu celulă B. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B.*

*• Pacienţii pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleţie şi perfuzarea tisagenlecleucel şi trebuie trataţi conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creştere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.*

*• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel trebuie monitorizaţi pe toată durata vieţii pentru a se identifica apariţia neoplaziilor secundare.*

*• Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienţii cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauţie, cum sunt măsuri de precauţie împotriva infecţiilor, profilaxie cu antibiotic şi înlocuirea imunoglobulinei în funcţie de vârstă şi în conformitate cu recomandările standard.*

*• Pentru a reduce la minimum riscul apariţiei sindromului lizei tumorale (TLS), pacienţii cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele şi simptomele TLS trebuie monitorizate şi evenimentele trebuie tratate în funcţie de recomandările standard.*

*• Pacienţii cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficienţă renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenţie specială.*

*• Nu se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potenţial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.*

*• Screening-ul pentru HBV, HCV şi HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienţii trataţi cu medicamentele direcţionate împotriva celulelor B şi pot determina apariţia hepatitei fulminante, insuficienţei hepatice şi decesului.*

*• Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.*

*• Datorită porţiunilor limitate şi scurte de informaţii genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel şi HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.*

*• Pacienţii care nu au fost expuşi anterior la dextran şi dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observaţi cu atenţie în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.*

*• Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*Tratamentul se prescrie şi se administrează de către medicii din specialităţile hematologie şi onco hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obţinerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătăţii. Pentru evaluarea indicaţiei de tisagenlecleucel şi aviz se va completa de către medicul curant anexa 1 şi se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a MS.*

***B. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*• Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE:***

*• Pacienţii adulţi cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.*

***III. CONTRAINDICAŢII:***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*• Trebuie avute în vedere contraindicaţiile privind chimioterapia de limfodepleţie.*

***IV. TRATAMENT***

*• Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;*

*• Terapia trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice şi instruit pentru administrarea medicamentului şi monitorizarea pacienţilor trataţi cu tisagenlecleucel;*

*• Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab şi echipament de urgenţă per fiecare pacient pentru eventualitatea apariţiei sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.*

*• Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;*

*• De regulă, fabricarea şi eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.*

*• Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.*

*• Tratamentul va fi iniţiat după obţinerea consimţământului informat al pacientului.*

*Doze*

*Doze la pacienţii adulţi cu DLBCL*

*- 0,6 până la 6 x 108 celule T CAR viabile (fără a fi în funcţie de greutatea corporală).*

*Condiţii premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleţie)*

*Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleţie înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este </= 1000 celule/µl.*

*Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleţie. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie şi perfuzare şi dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleţie înainte de a i se administra tisagenlecleucel.*

*DLBCL*

*Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleţie este:*

*- Fludarabină (25 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) şi ciclofosfamidă (250 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).*

*În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conţinut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleţie, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:*

*- Bendamustină (90 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).*

*Chimioterapia de limfodepleţie poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică </= 1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.*

*Tratament premergător*

*Pentru a reduce la minimum posibilele reacţii acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol şi difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizaţi corticosteroizi decât în caz de urgenţă cu potenţial letal.*

*Monitorizare după perfuzare*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne şi simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice şi alte toxicităţi. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare şi la apariţia primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine şi/sau ale evenimentelor neurologice.*

*- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului*

*- Pacienţii trebuie sfătuiţi să rămână în proximitatea (la o distanţă de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.*

*Mod de administrare*

*Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.*

*Măsuri de precauţie de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

*Acest medicament conţine celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauţie (să poarte mănuşi şi ochelari de protecţie) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecţioase, asemănător oricărui material de origine umană.*

*Pregătirea pentru administrarea perfuziei*

*Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informaţiilor unice, esenţiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.*

*Decongelarea tisagenlecleucel şi administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans şi ajustat în funcţie de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat şi ajuns la temperatura ambientală (20°C - 25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menţine nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.*

*Administrare*

*Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleţie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitaţională. Trebuie perfuzat conţinutul integral al pungii(ilor) de perfuzare.*

*Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluţie de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei şi pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.*

*Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este </= 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:***

*• Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului şi numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.*

*• Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecţiunile de mai jos.*

*- Reacţii adverse grave nerezolvate (mai ales reacţii pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;*

*- Infecţie activă necontrolată;*

*- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);*

*- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleţie.*

*• Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic şi terapeutic împotriva infecţiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecţii existente.*

*• În cazul neutropeniei febrile, infecţia trebuie evaluată şi tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide şi alte măsuri de susţinere, după cum este indicat din punct de vedere medical.*

*• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, ţesuturi sau celule.*

*• La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parţial; pacienţii cu răspuns parţial se reevaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirmării obţinerii răspunsului complet*

*• Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienţilor după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de măduvă osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9,12, 18 şi 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani*

*• Sindromul de eliberare de citokine*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greaţă, vărsături, diaree, diaforeză, erupţii cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficienţă cardiacă şi aritmie, insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică, însoţită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale;*

*În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) şi limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.*

*- Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienţi adulţi cu DLBCL.*

*- În aproape toate cazurile, apariţia sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.*

***Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine***

*- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcţie de tabloul clinic al pacientului şi conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.*

*- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână şi disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.*

*Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.*

*- În situaţii de urgenţă cu potenţial letal, se pot administra corticosteroizi.*

*- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniştilor factorului de necroză tumorală (TNF).*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***- Severitatea sindromului de*** *|* ***- Tratament*** *|*

*|* ***eliberare de citokine*** *| |*

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

*|* ***- Sindrom prodromal:*** *| - Se observă pacientul; se exclude |*

*| - Febră de grad scăzut, | diagnosticul de infecţie; se |*

*| fatigabilitate, anorexie | administrează antibiotice conform |*

*| | recomandărilor locale dacă pacientul|*

*| | este neutropenic; se asigură |*

*| | susţinere simptomatică. |*

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

*|* ***- Sindromul de eliberare de*** *| - Se administrează antipiretice, |*

*|* ***citokine care necesită*** *| oxigen, fluide intravenos şi/sau |*

*|* ***intervenţie uşoară - unul sau*** *| vasopresoare în doză mică, după cum |*

*|* ***mai multe dintre următoarele*** *| este necesar. |*

*|* ***simptome:*** *| |*

*| - Febră mare | |*

*| - Hipoxie | |*

*| - Hipotensiune arterială | |*

*| uşoară | |*

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

*|* ***- Sindromului de eliberare de*** *| • Se administrează vasopresoare în |*

*|* ***citokine care necesită*** *| doză mare sau multiple, oxigen, |*

*|* ***intervenţie moderată până la*** *| ventilaţie mecanică şi/sau alte |*

*|* ***agresivă - unul sau mai multe*** *| măsuri de susţinere, după cum este |*

*|* ***dintre următoarele simptome:*** *| necesar. |*

*| - Instabilitate hemodinamică | • Se administrează tocilizumab. |*

*| în ciuda administrării | - Pacient cu masă corporală sub 30 |*

*| intravenoase de fluide şi | kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de|*

*| susţinere vasopresoare | 1 oră |*

*| - Agravarea detresei | - Pacient cu masă corporală >/= 30 |*

*| respiratorii, inclusiv | kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de |*

*| infiltrate pulmonare, | 1 oră (doză maximă 800 mg) |*

*| creşterea necesarului de | - Se repetă administrarea |*

*| oxigen, inclusiv oxigen în | tocilizumab după cum este necesar, |*

*| flux crescut şi/sau | la un interval minim de 8 ore, dacă |*

*| necesitatea ventilaţiei | nu există nicio ameliorare clinică. |*

*| mecanice | - Dacă nu există nicio reacţie de |*

*| - Deteriorare rapidă a stării | răspuns la a doua doză de |*

*| clinice | tocilizumab, se are în vedere o a |*

*| | treia doză de tocilizumab sau se |*

*| | implementează măsuri alternative |*

*| | pentru tratarea sindromului de |*

*| | eliberare de citokine. |*

*| | - Se limitează la un total maxim de |*

*| | 4 doze de tocilizumab. |*

*| | • Dacă nu are loc o îmbunătăţire |*

*| | clinică în 12 - 18 ore de la prima |*

*| | doză de tocilizumab sau situaţia se |*

*| | agravează în orice moment, se |*

*| | administrează metilprednisolon 2 mg/|*

*| | kg ca doză iniţială, apoi 2 mg/kg pe|*

*| | zi până când vasopresoarele şi |*

*| | oxigenul în doză mare nu mai sunt |*

*| | necesare, apoi doza se reduce |*

*| | treptat. |*

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

*• Reacţii adverse de natură neurologică*

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conştienţă, convulsii, afazie şi tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienţii trebuie diagnosticaţi şi trataţi în funcţie de fiziopatologia existentă şi în conformitate cu protocoalele locale.*

*- Cele mai multe tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel şi au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimente neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.*

*• Pacienţii pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleţie şi perfuzarea tisagenlecleucel şi trebuie trataţi conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creştere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.*

*• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel trebuie monitorizaţi pe toată durata vieţii pentru a se identifica apariţia neoplaziilor secundare.*

*• Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienţii cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauţie, cum sunt măsuri de precauţie împotriva infecţiilor, profilaxie cu antibiotic şi înlocuirea imunoglobulinei în funcţie de vârstă şi în conformitate cu recomandările standard.*

*• Pentru a reduce la minimum riscul apariţiei sindromului lizei tumorale (TLS), pacienţii cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele şi simptomele TLS trebuie monitorizate şi evenimentele trebuie tratate în funcţie de recomandările standard.*

*• Pacienţii cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficienţă renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenţie specială.*

*• Nu se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potenţial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.*

*• Screening-ul pentru HBV, HCV şi HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienţii trataţi cu medicamentele direcţionate împotriva celulelor B şi pot determina apariţia hepatitei fulminante, insuficienţei hepatice şi decesului.*

*• Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.*

*• Datorită porţiunilor limitate şi scurte de informaţii genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel şi HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.*

*• Pacienţii care nu au fost expuşi anterior la dextran şi dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observaţi cu atenţie în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.*

*• Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*Tratamentul se prescrie şi se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obţinerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătăţii. Pentru evaluarea indicaţiei de tisagenlecleucel şi aviz se va completa de către medicul curant anexa 1 şi se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătăţii.*

**#M9**

ANEXA 1

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Denumirea Spital/Clinică Hematologie |*

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

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

***CERERE DE EVALUARE A INDICAŢIEI DE TRATAMENT CU TISAGENLECLEUCEL***

***Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătăţii***

*(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare, unul care va fi trimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil, şi unul care va fi trimis medicului curant)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| - Nume: | - Prenume: |*

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

*| - CNP: | - CI/Certificat de naştere: |*

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

*| - Vârsta: | - Tel: |*

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

*| - Adresă: | - E-mail: |*

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

*| -* ***Reprezentant legal/Persoana de contact*** *(se va completa în |*

*| cazul pacienţilor minori): |*

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

*| - Nume: | - Prenume: |*

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

*| - CNP: | - CI: |*

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

*| - Adresă: | - Grad de rudenie: |*

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

*| | - Tel: |*

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

*| | - E-mail: |*

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

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| - Diagnostic extins (forma celulară, forma | Greutate (kg) |*

*| imunologică): | |*

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

*| Stadiu la diagnostic: | - Ex HP nr./data | ECOG PS: |*

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

*| - | - |*

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

*| - Stadiu actual: |*

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

*| - Diagnostice secundare: | - |*

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

*| - 1 | - |*

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

*| - 2 | - |*

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

*| - 3 | - |*

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

*| - 4 | - |*

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

*| - Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu|*

*| TISAGENLECLEUCEL\*) |*

*| - 1 ............................................................... |*

*| - 2 ............................................................... |*

*| - 3 ............................................................... |*

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

*\*) Comisia de Terapii Celulare va propune Centrul de Transplant unde se va efectua procedura, respectând ordinea preferinţelor pacientului.*

***A. ELEMENTE DE SUSŢINERE A DIAGNOSTICULUI***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| - Data Diagnostic: |*

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

*| - Diagnostic antecedent de Limfom| - Dacă DA: |*

*| folicular | |*

*| | - Data ......................... |*

*| Da/NU | - Linii de tratament anterioare: |*

*| | - 1. ....... oprită în luna ..../|*

*| | anul ......... rezultat .........|*

*| | - 2. ....... oprită în luna ..../|*

*| | anul ......... rezultat .........|*

*| | - 3. ....... oprită în luna ..../|*

*| | anul ......... rezultat .........|*

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

*| | |*

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

*| 1. Examen HP de Limfom cu celulă mare B - GCB/NonGCB |*

*| 2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B |*

*| |*

*| - Data ........................... |*

*| - Linii de tratament anterioare: |*

*| |*

*| 1. ............ oprită în luna ......../anul .... rezultat .........|*

*| 2. ............ oprită în luna ......../anul .... rezultat .........|*

*| 3. ............ oprită în luna ......../anul .... rezultat .........|*

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

*| - Data ........................................... |*

*| - Linii de tratament anterioare: |*

*| 1. ............ oprită în luna ......../anul .... rezultat .........|*

*| 2. ............ oprită în luna ......../anul .... rezultat .........|*

*| 3. ............ oprită în luna ......../anul .... rezultat .........|*

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

*| - Data exactă a ultimului tratament: |*

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

*| - Prindere SNC în antecedente: Da/NU: |*

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

*| - Ultima puncţie lombară care documentează remisiunea ....... (data)|*

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

*| - Ultimul PET .................. (data). Boala activă: DA/NU |*

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

*| - Ultima analiză a măduvei osoase: .................. (data). |*

*| Boala activă: DA/NU |*

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

*| - Numărul total de limfocite .......................... nr. x 109/L|*

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

***B. BILANŢUL ACTUAL***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| - Situaţia bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL: |*

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

*| - Funcţia cardiacă: EKG şi FEVS (ecocardiograma) |*

*| - FEV > 40% |*

*| - evaluare ecografică pentru pericardită |*

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

*| - Funcţia hepatică: |*

*| - AST, ALT, LDH, bilirubină, ψGT (AST/ALT < 5 x ULN; bilirubina |*

*| < 2 mgl/dL; limita crescută acceptată pentru Sindromul Gilbert)|*

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

*| - Funcţia renală: uree, creatinină, acid uric Clearence la creatinină|*

*| > 30 mL/min |*

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

*| - Hemoleucograma: |*

*| - ANC > 1 x 109/L |*

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

*| - Imagistica SNC (RMN cap): |*

*| - IRM nu este solicitat excepţie făcând cei care au istoric de boală |*

*| SNC sau cei care au simptome neurologice prezente |*

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

*| - Puncţie lombară: |*

*| - Puncţia lombară nu este cerută excepţie făcând cei care au istoric |*

*| de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente |*

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

*| - Fertilitate: |*

*| - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină|*

*| din ser sau urină negativ |*

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

*| - Istoric de malignitate: |*

*| - (Este obligatorie absenţa istoricului de malignitate altul decât |*

*| carcinomul in situ: cervix, vezică, sân, cu excepţia cazului în care |*

*| este liber de boală şi în afara tratamentului de mai mult de 3 ani) |*

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

*| - Istoric de boli autoimune: |*

*| - (Nu este recomandată în boala autoimună activă având ca rezultat |*

*| leziuni de organe sau care necesită imunosupresie sau terapie |*

*| sistemică în ultimii 2 ani) |*

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

*| - Tratament sistemic imunosupresiv actual: |*

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

*| - Existenţa sau suspiciunea unei infecţii fungice, bacteriene, virale|*

*| sau alt tip: |*

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

*| - Funcţia pulmonară (teste funcţionale ventilatorii - opţional): |*

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

*| -* ***Markeri infecţioşi: (cu 30 zile*** *| - THPA |*

*|* ***înainte de afereză)*** *| - Anti HTLV 1 şi 2 CMV Anti IgG |*

*| - Ac anti HIV 1 şi HIV 2 HIV p24 | CMV Anti IgM EBV Anti IgG EBV |*

*| antigen | Anti IgM |*

*| - HIV 1/2 PCR | - Toxoplasma Anti IgG |*

*| - Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR | - Toxoplasm Anti IgM |*

*| - Anti HCV HCV PCR | - Altele: |*

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

*| - Evaluare psihiatrică: |*

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

*| - Alte boli asociate: |*

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

*| - Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL: |*

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

*| - Alte observaţii (probleme sociale etc.). |*

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

*Ţinând cont de tipul de boală şi de evoluţia acesteia, este de apreciat că la nivelul cunoştinţelor medicale actuale, acest pacient are şanse mai mari de supravieţuire prin efectuarea unui tratament cu TISAGENLECLEUCEL:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| - Data: | - Semnătura şi parafa medicului |*

*| | curant: |*

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

*| - Unitatea medicală: | |*

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

***C. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Data primirii cererii: | |*

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

*| Data analizării cererii: | |*

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

*| Rezultatul Cererii (Indicaţie De | - /\ DA | - /\ NU |*

*| Terapie Cu TISAGENLECLEUCEL): | | |*

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

*| Motivarea formulată de comisie: |*

*| |*

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

*| Nivel de urgenţă: | - /\ Ridicat | - /\ Mediu |*

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

*| Centrul de Transplant desemnat: ................................. |*

*| |*

*| Centrul de transplant are obligaţia să confirme preluarea |*

*| pacientului şi includerea în programul său de transplant, în termen |*

*| de 7 zile lucrătoare. |*

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

*| Alte observaţii ale comisiei: |*

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

***Avizul Comisiei de Terapii Celulare:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ | \_ |*

*| |\_| DA | |\_| NU |*

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

*| Data: | |*

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

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Preşedinte:*** *| Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | Prof. Univ. Dr. Alina Tanase | |*

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

*|* ***Membrii*** *| 2. | Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | | Prof. Univ. Dr. Anca Colita | |*

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

*| | 3. | Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | | Conf. Univ. Dr. Smaranda | |*

*| | | Arghirescu | |*

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

*| | 4 | Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | | Conf. Univ. Dr. Andrei Colita| |*

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

*| | 5 | Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | | Conf. Univ. Dr. Horia Bumbea | |*

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

*| | 6 | Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | | Conf. Univ. Dr. Erzsebet | |*

*| | | Lazar | |*

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

*| | 7 | Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | | Dr. Angela Dascalescu | |*

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

*| | 8 | Nume: | Semnătura şi parafa: |*

*| | | Dr. Ciprian Tomuleasa | |*

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

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 193, cod (L020F): DCI BUPROPIONUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive NDRI

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

- Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi dependenţa de nicotină.

- p. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**320** - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

**IV. Tratament:**

Dozare:

Doza zilnică recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:** 1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 194, cod (L025C): DCI CYPROTERONUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

- cancerul de prostată

**II. Stadializarea afecţiunii**

a. Cancer prostatic localizat

b. Cancer prostatic local avansat

c. Cancer prostatic metastazat

**III. Criterii de includere**

**a. Cancer prostatic localizat**

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienţi dacă prezintă o recădere biochimică şi prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii

- metastaze confirmate

- timp de dublare a PSA < 3 luni

**b. Cancer prostatic local avansat**

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienţilor supuşi radioterapiei care au un scor Gleason >/= 8.

**c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent**

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

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creşterii iniţiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonişti ai gonadotrofinei (LH-RH) doza iniţială recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

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

- teste pentru funcţiile hepatică şi adrenocorticală, precum şi determinarea numărului hematiilor din sânge.

- teste ale funcţiei hepatice înaintea începerii tratamentului şi atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

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

- **Contraindicaţii**

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli caşectizante (cu excepţia carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii medicamentului.

- **Non-responder**

Cancer prostatic hormonorezistent

- **Non-compliant**

**VII. Prescriptori**

Medici specialişti oncologie medicală

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 195, cod (L026C): DCI TRASTUZUMABUMUM**

**A. Tratamentul cancerului mamar incipient şi avansat local**

**I. Indicaţii:**

a) după intervenţie chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) şi radioterapie (dacă este cazul);

b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) şi ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;

c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel şi carboplatină;

d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.

**II. Criterii de includere:**

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;

d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi şi tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii şi grade de diferenţiere 2 - 3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluţie de boală metastatică

e) FEVS > 50%.

**III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;

b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită 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)

c) sarcină/alăptare;

d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Durata tratamentului:** 52 de săptămâni sau până la recurenţa bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

**V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP**

**VI. Monitorizare:**

• Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

• Evaluare imagistică periodică.

**VII. Întreruperea tratamentului**

• Dacă procentul FEVS scade cu >/= 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.

• în cazul recidivei bolii

• sarcină/alăptare;

• decizia medicului oncolog curant

• decesul pacientului

**VIII. Prescriptori:** medici specialişti Oncologie medicală.

**B. Tratamentul cancerului gastric metastazat**

**I. Indicaţii:**

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil şi sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncţiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienţii cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ şi confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

**II. Criterii de includere:**

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ şi test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2

d) boală metastazat sau boală local avansată, inoperabilă;

e) FEVS >/= 50%.

**III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară** (la latitudinea medicului curant):

a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% faţă de valoarea iniţială şi fără a se normaliza în 4 săptămâni;

b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), 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)

c) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidităţi

d) sarcină/alăptare;

e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

**V. Schema terapeutică:**

**Schema terapeutică la trei săptămâni**

Doză iniţială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreţinere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

**VI. Întreruperea tratamentului**

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

a) dacă procentul FEVS scade cu >/= 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile. Decizia va aparţine medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.

b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)

c) sarcină/alăptare;

d) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor

e) decizia medicului oncolog curant

f) 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.

Evaluarea imagistică (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6 - 12 săptămâni însă pot exista excepţii, justificate, de la această regulă.

**VIII. Prescriptori:** medici specialişti oncologie medicală.

**#M11**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196 cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM***

***I. Indicaţii***

***1.*** *tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiţionată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală*

***2.*** *tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere:***

*- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;*

*- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:*

*a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau*

*b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria în Solid Tumors - RECIST);*

*- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);*

*- funcţie medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate*

*- după chimioterapie (indicaţia nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât şi boala metastatică viscerală*

*- pot fi incluşi pacienţi care au primit anterior cel puţin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:*

*a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a enzalutamidei).*

*b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).*

***2. Criterii de excludere:***

*- afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este >/= 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).*

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză*

*- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);*

*- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de enzalutamidă înaintea chimioterapiei*

*- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;*

*- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.*

***III. Tratament*** *(doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc.)*

*Posologie*

*- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.*

*- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.*

*- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă*

*- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă şi se pot administra cu sau fără alimente.*

*- Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obişnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obişnuită.*

*Modificare doză datorită efectelor secundare*

*Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad >/= 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad </= 2, apoi reluaţi tratamentul cu aceeaşi doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.*

***IV. Contraindicaţii:***

*Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT*

*Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenţie şi monitorizare cardiologică.*

*Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.*

*Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8*

*Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de iniţierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.*

*Vârstnici*

*Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.*

*Insuficienţă hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).*

*A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

*Insuficienţă renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.*

*Convulsii*

*Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenţie şi monitorizare neurologică.*

*Contracepţia la bărbaţi şi femei*

*Nu se ştie dacă enzalutamida sau metaboliţii acesteia sunt prezenţi în spermă. Dacă pacientul este implicat în activităţi sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă şi timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activităţi sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului şi a unei alte forme de contracepţie pe parcursul tratamentului şi timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Monitorizarea tratamentului:*

*Înainte de iniţierea tratamentului:*

*- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;*

*- transaminaze serice (GOT, GPT);*

*- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);*

*- PSA;*

*- examen sumar de urină;*

*- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);*

*- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).*

*Periodic:*

*- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;*

*- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);*

*- PSA;*

*- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);*

*- evaluare clinică a funcţiei cardiace şi monitorizarea TA;*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă***

*a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:*

*Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase*

*- apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;*

*- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;*

*Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.*

*Progresia valorii PSA creştere confirmată cu 25% faţă de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (faţă de nadir)*

*b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenţie, sindromul picioarelor neliniştite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;*

*c) decizia medicului;*

*d) decizia pacientului;*

***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.*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM***

***I. Indicaţia terapeutică***

*1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbaţii adulţi, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)*

*2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.*

*3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.*

***II. Criterii de includere în tratament***

*- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;*

*- boala în stadiu metastatic - confirmat imagistic*

*- Pentru indicaţia nr. 1 de mai sus - pacienţi recent diagnosticaţi, cu risc ridicat, definit ca prezenţă a cel puţin 2 dintre următorii 3 factori de risc:*

*• scor Gleason >/= 8*

*• prezenţa a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă*

*• prezenţa unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici*

*- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicaţia prechimioterapie, nr. 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicaţia postchimioterapie), definită astfel:*

*a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau*

*b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA;*

*- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);*

*- funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate*

*a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1*

*b. pacienţi asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).*

***III. Criterii de excludere***

*- afecţiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficienţa cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracţiei de ejecţie cardiacă scăzută semnificativ.*

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);*

*- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de abirateron înaintea chimioterapiei*

*- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă*

*- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă*

*- insuficienţă hepatică severă;*

*- hepatită virală activă sau simptomatică;*

*- hipertensiune arterială necontrolabilă;*

*- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară*

*- administrare concomitentă a Ra-223*

***IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimate de 250 mg (se utilizează pentru indicaţiile 2 şi 3, în cadrul contractului cost volum) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicaţiile 1, 2 şi 3).***

*Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (****2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicaţia 1; 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicaţia 2, respectiv 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicaţia 3****). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.*

*- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.*

*- NU se administrează cu alimente (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică la abirateron).*

*- Se administrează la cel puţin două ore după masă şi nu trebuie consumate alimente cel puţin o oră după administrarea tratamentului.*

*- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.*

*- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.*

*- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor de exces de mineralocorticoizi*

*- În cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

***Înainte de iniţierea tratamentului:***

*- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;*

*- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);*

*- PSA*

*- examen sumar de urină;*

*- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);*

*- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)*

***Periodic:***

*- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie*

*- tensiunea arterială,*

*- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)*

*- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);*

*- PSA;*

*- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN)*

*- scintigrafie osoasă*

*- evaluare clinică a funcţiei cardiace.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum***

*a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:*

***Progresie radiologică****, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase*

*• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;*

*• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi;*

***Progresie clinică*** *(simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creşterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.*

***Progresia valorii PSA:*** *creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului*

*b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):*

*- reducerea funcţiei cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic*

*- creşterea transaminazelor GPT sau GOT de >/= 5 ori valoarea superioară a normalului*

*- dezvoltarea toxicităţii de Grad >/= 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme şi alte toxicităţi de tip non-mineralocorticoid*

*c) decizia medicului;*

*d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198, cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM**

**A. Cancerul pulmonar non-microcelular**

**I. Indicaţii:**

a) tratament de primă linie la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare EGFR.

b) tratament de menţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale EGFR şi cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.

c) tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie anterior (pentru aceşti pacienţi nu este necesar să fie determinat statusul mutaţional EGFR).

**II. Criterii de includere:**

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-3;

c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;

d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicaţiile de linia 1 şi de menţinere)

**III. Criterii de excludere/întrerupere:**

a) insuficienţă hepatică sau renală severă;

b) comorbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;

c) sarcină/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

e) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;

f) apariţia bolii pulmonare interstiţiale acute.

**IV. Durata tratamentului:**

- până la progresia bolii (cu excepţia pacienţilor care încă prezintă beneficiu clinic)

- până la apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);

- tratamentul se va întrerupe în cazul non-complianţei pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

**V. Mod de administrare:** 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg

- se administrează cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

**VI. 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.

**VII. Prescriptori:** Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**B. Cancerul de pancreas**

**I. Indicaţii**

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

**II. Criterii de includere**

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic, boală local avansată sau boală recidivată;

- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic

- ECOG 0-2;

- vârsta > 18 ani

- funcţii hepatică şi hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

**III. Posologie**

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinaţie cu gemcitabina;

- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacţii adverse, la 50 mg/zi;

- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariţia toxicităţii inacceptabile (în opinia medicului curant)

**IV. Monitorizarea tratamentului**

- 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.

**V. Criterii de întrerupere:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

- Apariţia unor toxicităţi inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

**VI. Prescriptori**

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#M12**

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199 cod (L032C)****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 200, cod (L033C): DCI TRASTUZUMABUM**

**Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic**

**I. Indicaţii:**

Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienţilor care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.

b) ca monoterapie în cazul pacienţilor trataţi anterior cu cel puţin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puţin o antraciclină şi un taxan, cu excepţia cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienţii cu receptori hormonali prezenţi trebuie de asemenea să fi prezentat un eşec la tratamentul hormonal, cu excepţia cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.

c) în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonali prezenţi.

**II. Criterii de includere:**

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;

d) stadiu metastatic;

e) FEVS > 50%.

**III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;

b) 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 necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

c) sarcină/alăptare;

d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

**V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP**

**VI. Întreruperea tratamentului**

• dacă procentul FEVS scade cu >/= 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.

• în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)

• sarcină/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.

• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

• Evaluare imagistică periodică

**VIII. Prescriptori:** medici specialişti Oncologie medicală

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM**

**1. CANCER COLORECTAL**

**I. Indicaţii**

• cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

- în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament

- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament

- ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan

**II. Criterii de includere**

• cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)

- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament

- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament

- ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la 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**

- doză de încărcare: 400 mg/m2, ulterior 250 mg/m2 săptămânal

- Alternativ: 500 mg/m2 la 2 săptămâni, fără doză de încărcare

- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină.

**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**

- sarcina/alăptarea

- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi 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

**2. CANCER CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI**

**I. Indicaţii**

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)

**II. Criterii de includere**

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)

• Vârstă > 18 ani

• Funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR

• ECOG PS 0-2

**III. Criterii de excludere:**

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

2. Boala pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară

3. Sarcină/alăptare

4. Reacţii adverse severe de tip şoc anafilactic legate de cetuximab

5. Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

**IV. Posologie**

Doza de încărcare: 400 mg/m2, ulterior 250 mg/m2 săptămânal, până la 6 cicluri, urmate de 500 mg/m2 la 2 săptămâni în mentenanţă.

Nota 1: Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil sau doar cu Cisplatin/Carboplatin timp de 6 cicluri sau cu Cisplatin/Carboplatin şi Paclitaxel/Docetaxel timp de 4 cicluri urmat de cetuximab în mentenanţă la 2 săptămâni

Nota 2: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.

Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi un corticosteroid cu cel puţin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreţinere cu Cetuximab până la progresia bolii.

**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

- sarcina/alăptarea

- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific

- decesul pacientului

- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

**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 specialişti oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM**

**A. Carcinomul hepatocelular**

**I. Indicaţii**

a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:

- **două investigaţii imagistice** (CT multi-detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau**

- **o investigaţie imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori >/= 1 cm **sau**

- **examen histopatologic (HP)**

b) carcinom hepatocelular în absenţa hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin

- **examen histopatologic (HP)**

**II. Criterii de includere**

- CHC

- nerezecabil, local avansat/metastatic sau

- cu contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a co-morbidităţilor asociate sau

- pacient cu CHC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală sau,

- CHC care a progresat după intervenţii ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale

- vârsta > 18 ani

- indice de performanţă ECOG 0-2

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:

a) neutrofile > 1.000/mm3, trombocite > 50.000/mm3

b) bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)

- hipertensiune arterială necontrolată

- sarcină/alăptare

**IV. Posologie**

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

**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**

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic

- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică

- perforaţie gastro-intestinală

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

**b) temporară**

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):

• toxicitatea cutanată grad 3 - 4

• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă

• evenimentele hemoragice severe

• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic

• intervenţii chirurgicale majore

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**B. Carcinomul renal**

**I. Indicaţii**

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

**II. Criterii de includere**

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienţi:

• fără tratament sistemic anterior sau

• trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF şi care au progresat sub aceste terapii sau

• trataţi anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii

- vârsta > 18 ani

- ECOG PS 0-2

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)

- hipertensiune arterială necontrolată

- sarcină/alăptare

**IV. Posologie**

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

**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**

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic

- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică

- perforaţie gastro-intestinală

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

**b) temporară**

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):

• toxicitatea cutanată grad 3 - 4

• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă

• evenimentele hemoragice severe

• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic

• intervenţii chirurgicale majore

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**C. Carcinom tiroidian**

**I. Indicaţii:**

- carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (131I)

**II. Criterii de includere:**

- diagnostic de carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic

- carcinom tiroidian diferenţiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:

• prezenţa unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau

• administrarea cumulată de IRA >/= 22,3 GBq sau

• apariţia progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau

• după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul faţă de celălalt

- vârstă > 18 ani

- ECOG PS 0-2

- TSH < 0,5 mU/L

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

**III. Criterii de excludere:**

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)

- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic

- sarcină/alăptare

**IV. Posologie**

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

**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**

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic

- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică

- perforaţie gastro-intestinală

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

**b) temporară**

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):

• toxicitatea cutanată grad 3 - 4

• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă

• evenimentele hemoragice severe

• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic

• intervenţii chirurgicale majore

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM***

***A. CANCER DE PROSTATĂ***

***Cancerul de prostată*** *reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce priveşte incidenţa, aceasta este în continuă creştere din cauza tendinţei marcate de îmbătrânire a populaţiei. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creştere medie estimată a incidenţei de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecţiuni neoplazice.*

*Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienţii pot beneficia de terapii cu intenţie curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecinţele acestor abordări diagnostice şi terapeutice sunt:*

*- scăderea vârstei medii a pacienţilor în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.*

*- reducerea incidenţei metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.*

*- reducerea ratei mortalităţii specifice.*

*Tabloul clinic al pacienţilor cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuşeul rectal, simptome sugestive pentru infecţie de tract urinar, obstrucţie vezicală, disfuncţie erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).*

*Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:*

*- tuşeu rectal*

*- dozarea nivelului seric al PSA*

*- ultrasonografie transrectală*

*- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine şi a scorului Gleason (cu excepţia pacienţilor vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)*

*Stadializarea şi evaluarea gradului de risc al pacienţilor diagnosticaţi cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. şi I.3.A.).*

*În mod tradiţional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizaţi în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/şi M+) precum şi în stadiile avansate local (T3 şi T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum şi la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezenţa a cel puţin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 şi 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.*

*Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie testiculară.*

*În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiţionale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condiţiile unui profil de siguranţă şi tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.*

*Iniţierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ şi durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii şi conferă un avantaj statistic semnificativ de supravieţuire (specifică şi globală).*

*Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienţi şi poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.*

*Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienţii cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurenţă locoregională şi biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum şi reducerea mortalităţii specifice.*

*Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială creşte complianţa la terapie a pacienţilor prin reducerea numărului de injecţii precum şi a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.*

*Studii clinice randomizate comparative şi meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate şi profil de siguranţă echivalente cu alţi analogi LHRH.*

***B. CANCER MAMAR***

*Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană.*

*În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- şi perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opţiunea terapeutică standard. Date recente evidenţiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficace, ce poate oferi un avantaj de supravieţuire şi are un profil de siguranţă şi tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieţii raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablaţia ovariană cu analogi LHRH şi polichimioterapie.*

***I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuprorelină***

***I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată***

*1. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicaţie de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) şi care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată*

*2. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativă)*

*3. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenţionale*

*4. pacienţi cu cancer de prostată localizat şi volum prostatic > 50 cm3, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)*

*5. pacienţi cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- şi/sau adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei.*

*6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).*

*7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie*

***1.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată***

*- anamneză completă*

*- examen fizic complet*

*- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.*

*- explorări radiologice: Rezonanţă magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică*

***1.3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată***

*- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)*

*- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece niciun test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+*

*- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenţei unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferenţiată (scor Gleason > 7) sau PSA > 20 ng/l*

***II. Schema terapeutică a pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină***

*Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.*

***Scheme terapeutice recomandate pentru pacienţii cu cancer de prostată în tratament cu acetat de leuprorelină***

*Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcţie de produsul medicamentos)*

*1. Terapie de privare androgenică primară la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:*

***- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.***

*2. Terapie paleativă la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:*

***- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcţie de evoluţia simptomatologiei şi nivelul calităţii vieţii, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obţinerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprolină (sau alţi analogi de LHRH)***

*3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:*

*3.a. pacienţi cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formaţiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):*

***- acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei şi continuat timp de 4 luni după iniţierea acesteia***

*3.b. pacienţi cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):*

***- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei şi continuat timp de 18 - 36 luni după iniţierea acesteia***

*3.c. pacienţi cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b şi PSA < 10 ng/ml şi scor Gleason < 7) şi volum prostatic > 50 cm3, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):*

***- acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial iniţiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.***

*4. Pacienţi cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei:*

***- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei şi continuat timp de minim 6 luni după iniţierea acesteia (maxim 3 ani).***

*5. Pacienţi pN+ sau cu risc mare de recurenţă biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA < 12 luni):*

*- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani*

*6. Recidivă biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcţie de simptomatologia, calitatea vieţii pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.*

*Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).*

*Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.*

*Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.*

*Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).*

*Scheme recomandate de terapie combinată:*

*A. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic*

*B. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienţii cu boală metastatică.*

***III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.*

*Acestea includ:*

*- examen fizic complet;*

*- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric*

***IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienţilor cu cancer de prostată***

*A. Pacienţi care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi*

*B. Pacienţi cu cancer de prostată metastatic şi risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu Ml.*

***V. 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*

***C. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ***

***Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină***

***Endometrioza*** *afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană şi corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.*

*Prevalenţa exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie şi confirmarea prin examen histopatologic.*

*Terapia endometriozei este iniţiată frecvent pe criterii clinice şi/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) şi este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.*

*Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) şi/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agonişti ai GnRH (LHRH), danazol.*

*Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acţiune complementare precum stimularea apoptozei şi reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B şi VEGF).*

*Acetatul de leuprorelină este o medicaţie eficientă şi bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum şi în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.*

*Există experienţă clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum şi în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agonişti GnRH.*

*De asemenea, dovezi clinice recente susţin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilităţii asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro creşte de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.*

***Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină*** *survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecţiune tumorală benignă.*

*Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzaţie de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncţia organelor reproducătoare precum şi a celor adiacente.*

*Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).*

*Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.*

*Mecanismul de acţiune sugerat constă în inhibiţia de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol şi progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.*

*Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin şi lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei şi hematocritului precum şi reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.*

***I. Criterii de includere a pacienţilor în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină***

***1. Categorii de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină***

*A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei*

*B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- şi/sau postoperatorie*

*C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro*

*D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenţiei chirurgicale (miomectomie/histerectomie)*

*E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină şi care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care intervenţia chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei*

***2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină***

*A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)*

*B. Examen fizic complet*

*C. Ultrasonografie pelviană*

*D. Examene de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)*

*E. Test de sarcină*

*F. Prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) şi/sau histopatologic*

***3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină***

*a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)*

*b. Alte investigaţii paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)*

***II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuprorelină***

*Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.*

***Scheme terapeutice recomandate:***

***1. Endometrioză***

***- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni***

***2. Endometrioză severă, dificil controlată***

*- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni + terapie "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).*

***3. Endometrioză cu infertilitate secundară***

*- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro*

***4. Leiomiomatoză uterină***

***- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni***

*Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).*

*Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.*

*Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.*

***III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.*

*Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilităţii pelviene, a dispareuniei severe precum şi a induraţiei pelviene. Sensibilitatea şi induraţia pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu şi Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)*

*Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densităţii minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la iniţierea terapiei.*

***IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină***

***A. Paciente care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:***

*1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi*

*2) femei gravide sau care intenţionează să rămână gravide în timpul acestui tratament*

*3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată*

***B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauţie la femeile care alăptează.***

***V. PRESCRIPTORI:*** *Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 204 cod (L040C): DCI GOSERELINUM***

***1. ONCOLOGIE***

***I. Definiţia afecţiunii:***

*• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg şi Goserelin implant 10,8 mg)*

***II. Stadializarea afecţiunii:***

*• Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III şi IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I şi II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):*

*- Carcinomului de prostată metastazat;*

*- Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;*

*- Adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- Adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.*

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

***1. Cancerul de sân*** *(Goserelin implant, 3,6 mg):*

*•* ***Vârstă, sex:*** *femei în premenopauză sau perimenopauză;*

*•* ***Parametrii clinico-paraclinici:***

*- cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.*

*- cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie*

***2. Cancerul de prostată:***

***- Goserelin implant, 3,6 mg:***

***• Vârstă, sex:*** *bărbaţi*

***• Parametrii clinico-paraclinici:*** *cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.*

***- Goserelin implant, 10,8 mg:***

***• Vârstă, sex:*** *bărbaţi*

***• Parametrii clinico-paraclinici:***

*- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;*

*- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;*

*- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.*

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

***Doza:***

*• 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.*

***Perioada de tratament:***

***• Goserelin implant, 3,6 mg:***

*În cancerul de sân incipient: cel puţin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut şi/sau HER2 pozitiv*

***• Goserelin implant 10,8 mg:*** *În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.*

*Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supravieţuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg).*

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

***Parametrii clinico-paraclinici:***

***Cancerul de sân:***

*• examen fizic,*

*• examene de laborator ale sângelui,*

*• imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcţie de evoluţia bolii)*

***Cancerul de prostată:***

*• monitorizarea PSA;*

*• creatinina, hemoglobina şi monitorizarea funcţiei hepatice;*

*• scintigrafie osoasă, ultrasunete şi radiografie pulmonară.*

***Periodicitate:***

*În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.*

*În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală şi contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.*

*În cancerul de prostată fără metastaze la distanţă (M0), urmărirea pacienţilor se face la fiecare 6 luni.*

*În cancerul de prostată cu metastaze la distanţă (M1) urmărirea pacienţilor se face la fiecare 3 - 6 luni.*

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

***• Reacţii adverse:*** *nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:*

***Contraindicaţii pentru goserelin implant 3,6 mg:***

*Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.*

*Sarcină*

*Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată*

*Goserelin nu este indicat la copii*

***Contraindicaţii pentru goserelin implant 10,8 mg:***

*Hipersensibilitate la goserelină, la alţi analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienţi.*

***VII. 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*

***2. ENDOMETRIOZA***

***I. Definiţia afecţiunii:***

*• Endometrioză*

***II. Stadializarea afecţiunii:***

*• Endometrioză stadiile I, II, III şi IV*

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

*- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză*

*- parametrii clinico-paraclinici: prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) şi/sau histopatologic*

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

*• doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.*

*• perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni*

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

*• parametrii clinico-paraclinici:*

*-* ***clinic:*** *ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea*

*-* ***paraclinic:*** *reduce dimensiunile şi numărul leziunilor endometriale.*

*• periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.*

*Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide de întreruperea terapiei.*

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

*• Contraindicaţii:*

*Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Sarcină.*

*- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.*

*Co-morbidităţi: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituţie hormonală, adiţională (un preparat estrogenic şi un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum şi simptomatologia vasomotorie.*

*Goserelin trebuie folosit cu precauţie la femeile cu afecţiuni metabolice osoase*

*• Non-responder*

*• Non-compliant*

***VI. Reluare tratament (condiţii)*** *- Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase.*

***VII. Prescriptori:*** *medici din specialitatea obstetrică-ginecologie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 205, cod (L042C): DCI SUNITINIBUM**

**I. Indicaţii:**

1. Carcinomul renal avansat şi/sau metastatic

2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei

3. Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferenţiate, nerezecabile sau metastatice, la adulţi care au prezentat progresia bolii

**II. Criterii de includere pentru indicaţia - carcinom renal:**

a. diagnostic histopatologic de carcinom renal

b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):

- care nu au primit tratament sistemic anterior

- după tratament anterior cu citokine (interferon şi/sau interleukina-2)

c. vârstă > 18 ani

d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

**Criterii de includere pentru indicaţia - GIST:**

a. Diagnostic histopatologic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic

b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)

c. Pacienţi trataţi cu imatinib în prima linie şi care au progresat sau nu au tolerat acest tratament

d. vârstă > 18 ani

e. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

**Criterii de includere pentru indicaţia - tumori neuroendocrine pancreatice:**

a. diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină pancreatică

b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică), în evoluţie

c. vârstă > 18 ani

d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

**III. Tratament**

**Doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament**

**a. pentru indicaţiile carcinoma renal şi GIST**

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni; în cazul unor toxicităţi accentuate în ultimele 1 - 2 săptămâni de administrare, se poate opta şi pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)

- Doza maximă = 75 mg (cu excepţia cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

- Doza minimă = 25 mg

- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală

- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

- Doza se creşte la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)

- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică (Clasa Child-Pugh A şi B)

- Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale în cazul administrării de sunitinib la pacienţii cu disfuncţie renală (uşoară până la severă) sau cu afecţiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

**b. Pentru indicaţia tumorile neuroendocrine pancreatice** - doza recomandată de Sunitinib este de 37,5 mg administrate pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

**Durata tratamentului:** Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului

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

a. Co-morbidităţi:

• Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos

• Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum

- infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)

- bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice

- insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică

- accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor

- embolism pulmonar

• Disfuncţie hepatică severă Clasa Child-Pugh C

b. Metastaze cerebrale necontrolate

c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

d. Ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

e. Diateze hemoragice, coagulopatii

f. Plăgi dehiscente

g. Fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

h. Tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

i. Sarcină/alăptare

j. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):**

• Hipertensiune arterială severă

Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienţii cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obţine un control adecvat al hipertensiunii.

• Manifestări clinice de ICC

• Microangiopatietrombotică

• Pancreatita

• Insuficienţă hepatică

• Sindrom nefrotic

• Formarea unor fistule

• Intervenţii chirurgicale majore

Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauţie la pacienţii care vor fi supuşi unor intervenţii chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenţie chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operaţie.

• Convulsii şi semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenţiei, deteriorarea funcţiei cognitive şi tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcţie de decizia medicului curant

• Fasceită necrozantă

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

• La iniţierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă şi biochimie completă, funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) şi examinări imagistice pentru stadializarea bolii

• Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar

• Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor şi simptomelor clinice de ICC, în special la pacienţii cu factori de risc cardiac şi/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru aceşti pacienţi se recomandă evaluări periodice ale FEVs)

• Funcţia tiroidiană trebuie evaluată periodic

• Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

• Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei

**VII. Prescriptori**

- medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#M12**

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 206 cod (L047C)****] \*\*\* Abrogat*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM***

***A. PUBERTATE PRECOCE***

***Pubertatea precoce*** *se defineşte prin apariţia semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieţi şi/sau apariţia pilozităţii puboaxilare P2 la ambele sexe.*

*Deşi la o privire superficială instalarea precoce a pubertăţii nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertăţii se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetiţelor menstruate la vârste mici şi, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.*

*Pubertatea precoce se însoţeşte de o accelerare a vitezei de creştere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creştere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia ţintă genetic. O serie de studii observaţionale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor şi de 156 cm în cazul băieţilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferenţe de înălţime faţă de media populaţională de 10 cm în cazul sexului feminin şi de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar şi colab 1995, Kauli şi colab., 1997).*

***Pubertatea precoce adevărată*** *se defineşte ca fiind apariţia semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creşterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") şi consecutiv creşterea secreţiei de LH şi FSH.*

*La sexul feminin cea mai frecventă este* ***pubertatea precoce adevărată idiopatică****, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieţilor pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.*

*Tratamentul de elecţie al pubertăţii precoce adevărate este cu superagonişti de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH şi FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.*

*Tratamentul se adresează îndeosebi pubertăţii precoce adevărate idiopatice, dar şi pubertăţii precoce adevărate secundare pseudopubertăţii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează şi pubertăţii precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum şi pubertăţilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.*

*Eficienţa tratamentului asupra vitezei de creştere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) şi asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este iniţiat mai rapid.*

***I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin***

***1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu triptorelin***

***A.*** *Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:*

*a) Criterii clinice:*

***a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin****;*

*- accelerarea vitezei de creştere (> 6 cm/an) remarcată de părinţi sau de medicul pediatru ori medicul de familie;*

*- progresia rapidă (în mai puţin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;*

*- apariţia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creşterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;*

*- talie superioară vârstei cronologice.*

***a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniţă*** *(vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin şi respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):*

*- au vârsta osoasă </= 12 ani şi talia adultă predictată < 2 DS faţă de talia lor ţintă genetic;*

*sau*

*- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni);*

*sau*

*- asociază patologie neuropsihică;*

*sau*

*- se estimează dezvoltarea de complicaţii/comorbidităţi la vârsta adultă*

*b) Criterii paraclinice:*

*- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;*

*- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil 100 µg/m2sc >/= 5 ± 0,5 mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil >/= 70 ± 10 pg/ml)*

*- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană >/= 1,8 ml şi/sau identificarea ecografică a endometrului diferenţiat;*

*- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian >/= 1,9 ml şi aspect multifolicular al ovarelor);*

*- dacă determinările serice hormonale bazale evidenţiază* ***LH >/= 1 mUI/ml*** *şi/sau* ***estradiol >/= 30 pg/ml\*)*** *nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (\*) o valoare a estradiolului >/= 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar şi care nu beneficiază per primam de terapie cu superagonişti de GnRH).*

*N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.*

***B.*** *Sunt excluşi de la tratamentul cu triptorelin pacienţii care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienţii cu pseudopubertate precoce; fac excepţie pacienţii care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activităţii gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertăţii precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienţii a căror vârstă osoasă depăşeşte 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.*

***2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):***

*Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:*

*a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an*

*b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil*

*c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).*

***3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin:***

*- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină*

*- Dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.*

*- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.*

***II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienţii cu pubertate precoce adevărată***

*Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:*

*A. Criterii clinice:*

*- vârstă - cu cât vârsta este mai mică şi tratamentul este mai precoce, cu atât eficienţa este mai mare, câştigul taliei finale fiind mai important;*

*- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecţie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puţin de 3 luni;*

*- gradul dezvoltării pubertare Tanner;*

*- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicaţia de tratament este mai puternică.*

*B. Criterii paraclinice:*

*- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic* ***bazale*** *sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;*

*- diferenţierea endometrului la ecografia utero-ovariană*

*- avans rapid al vârstei osoase.*

***III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin***

*Terapia cu Triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.*

*Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparţinătorii asupra eficacităţii, a reacţiilor adverse şi a vizitelor periodice pentru administrarea şi monitorizarea tratamentului. Tratamentul se iniţiază şi se controlează doar în centrele specializate în tratarea şi monitorizarea acestei afecţiuni.*

*Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menţionate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcţie de greutate, ci şi de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).*

*Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg şi se va administra intramuscular profund la 3 luni.*

***IV. Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice urmărite în monitorizarea pacienţilor din protocolul terapeutic cu triptorelin***

*Evaluările şi reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor vor fi efectuate de un* ***medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi*** *numit mai jos* ***medic evaluator.***

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

*La interval de 6 luni*

***2. Criterii de eficacitate terapeutică:***

*A. Criterii de control terapeutic optim:*

*- Simptomatologie şi semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creştere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare*

*- Încetinirea procesului de maturizare osoasă*

*- LH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare*

*- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană*

*- Îmbunătăţirea prognosticului de creştere*

*B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:*

*- Simptomatologie şi semne clinice controlate*

*- LH, FSH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare*

*- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană*

*- Menţinerea prognosticului de creştere nefavorabil*

***3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea frecvenţei de administrare):***

*- Simptomatologie evolutivă*

*- Avansarea vârstei osoase*

*- Valori ale FSH, LH şi estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare*

*- Prognostic de creştere nefavorabil*

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

*a. Iniţierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.*

*b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare şi ciclul se repetă.*

*c. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.*

***5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni şi decizia de a continua sau opri acest tratament*** *se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.*

***V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienţilor cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)***

*- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;*

*- Apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;*

*- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare;*

*- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.*

*N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluţia rapidă spre sudarea cartilajelor de creştere cu pierderi semnificative ale taliei finale.*

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicul de familie, în dozele şi durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.*

***B. ENDOMETRIOZA***

***Endometrioza*** *se defineşte prin prezenţa unui ţesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul ţesuturilor pelvine.*

*Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 şi 40 ani şi reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilităţii (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).*

*Endometrioza poate fi clasificată în funcţie de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):*

*- Stadiul I - Endometrioza minoră*

*- Stadiul II - Endometrioza uşoară*

*- Stadiul III - Endometrioza moderată*

*- Stadiul IV - Endometrioza severă*

***Tratamentul medical*** *al endometriozei se poate realiza cu analogi agonişti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH şi LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH şi intrarea în repaus a ţesutului endometriozic.*

***I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină***

*Criterii clinice*

*În timpul menstruaţiei:*

*- flux menstrual abundent (menoragie)*

*- menstruaţie care durează mai mult de 8 zile*

*- dismenoree (menstruaţie dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruaţiei, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruaţie, persistă mai multe zile şi pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.*

*Alte simptome survin mai rar şi apar de obicei* ***în preajma ovulaţiei*** *(uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):*

*- sângerări în afara menstruaţiei*

*- dureri declanşate de schimbarea poziţiei*

*- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii*

*- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)*

*- probleme urinare*

*Apariţia durerilor, repetabilitatea şi caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.*

*Criterii paraclinice*

*Examinarea ultrasonografică transvaginală şi/sau RMN-ul cu protocol de endometrioză evidenţiază leziuni sugestive de endometrioză.*

*Laparoscopia cu biopsie nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de endometrioză, investigaţiile imagistice menţionate şi examenul clinic pot stabili diagnosticul.*

***II. Schema de tratament cu triptorelină***

*Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecţiei, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.*

*Administrarea dozei de 11.25 mg ca şi tratament poate fi o opţiune, iar tratamentul trebuie administrat pentru o perioadă de cel puţin 3 luni dar fără a depăşi 6 luni (se administrează deci o fiolă i.m., maximum două fiole, a doua la 3 luni de la prima administrare).*

*Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea iniţială a endometriozei şi de evoluţia sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcţionale şi anatomice). Tratamentul cu triptorelină în endometrioză poate fi urmat 3 luni până la maxim 6 luni având în vedere reacţiile adverse ale tratamentului. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alţi analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.*

***III. Prescriptori***

*Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă şi acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an\*2). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienţi afectaţi cu vârsta sub 50 de ani\*3) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creştere îngrijorătoare a raportului de pacienţi tineri afectaţi, cu aproape o treime din pacienţii cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani\*1).

**II. Stadializarea afecţiunii**

Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

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

Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC

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

Frecvenţă (%) Supravieţuire medie

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

Stadializare Binet:

A 63 > 10 ani

B 30 5 ani

C 7 1,53 ani

Stadializare Rai:

0 Scăzut 30 > 10 ani

I Intermediar 60 7 ani

II

III Înalt 10 1,5 ani

IV

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

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

Fludarabina este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul iniţial al LLC sau

- la pacienţii cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puţin un agent alkilant.

- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).

- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

**Tratamentul de primă linie:**

**• LLC (Leucemia limfocitară cronică):**

- În monoterapie sau combinaţii cu ciclofosfamidă

- Pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară la combinaţia FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)

- La pacienţii cu comorbidităţi care pot limita opţiunile terapeutice (particular, insuficienţă renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

**• LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):**

- În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM

- În combinaţii cu Rituximab (RFCM) la pacienţii cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obţinerea remisiunii complete şi a unei lungi perioade fără progresia bolii

**• LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

**Tratamentul de a doua linie:**

**• LLC:**

- Se poate repeta tratamentul iniţial la pacienţii care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară

- La pacienţii refractari sau care recad după terapii care conţin Fludarabină se recomandă combinaţii care conţin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

**• LNH-lg:**

- La pacienţii cu NHL-lg care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puţin un agent alkilant.

**• LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

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

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

• 25 mg/m2 administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

• 40 mg/m2 administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

• În condiţii speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidităţi severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.

• Pentru pacienţii cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obţine, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.

• Pentru pacienţii cu LNH-lg, fludarabina se administrează până la obţinerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parţială). După obţinerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienţilor au primit 8 cicluri de tratament.

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

• Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

• Hemoleucograma

• Radiografie toracică şi ecografie abdominală sau CT

• Biopsie medulară (numai la pacienţii cu remisiune completă hematologică)\*1).

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

**• Reacţii adverse:**

- hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienţii produsului

**• Comorbidităţi**

- la pacienţi cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min

- anemie hemolitică decompensată

**• Non-responder**

- Progresia bolii

**VII. Reluare tratament (condiţii)**

• Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepţia pacienţilor:

- la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni

sau

- la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicaţie (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

**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 sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi doar pentru formele cu administrare orală

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS**

**I. Indicaţii**

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcţie pulmonară în declin.

**II. Criterii de includere în tratament**

- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin

• examen CT

Sau

• Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezenţa celulelor epitelioide)

Sau

• Valori serice ale VEGF-D (factor de creştere a endoteliului vascular D) >/= 0.8 ng/ml

- Vârsta peste 18 ani

- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) </= 70% faţă de valoarea normală (post-bronhodilatator)

**III. Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină

**Atenţionări speciale:**

- Valori anormale ale testelor hematologice şi hepatice

- Funcţie renală anormală

- Infecţii intercurente la momentul iniţierii terapiei

- Chilotorax

- Transplant pulmonar în antecedente

- Probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză, malabsorbţie a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază

- Probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie a glucozei/galactozei

- Pacienţii cu hiperlipidemie deja instalată.

**În situaţiile enumerate este necesară o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniţia o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus**

**IV. Tratament**

**1.** Doza iniţială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecinţă zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în acelaşi mod, fie cu alimente, fie fără.

Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

**2.** Precauţii de administrare

**Copii şi adolescenţi**

Siguranţa şi eficacitatea Sirolimus la copii şi la adolescenţii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experienţa existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii şi adolescenţi.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal şi în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedicamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subţire. De aceea, absorbţia şi eliminarea ulterioară ar putea fi influenţată de substanţe care afectează aceste proteine.

**Inhibitorii de CYP3A4** scad metabolizarea Sirolimus şi cresc nivelurile acestuia, şi includ anumite **antifungice** (de exemplu **ketoconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol**), anumite medicamente din clasa **blocante ale canalelor de calciu** (**diltiazem, verapamil, nicardipină**), anumite **antibiotice** (de exemplu **troleandomicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină**), anumiţi **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir**), **antagonişti ai receptorilor dopaminei (bromcriptină), cimetidină şi danazol**.

**Inductorii de CYP3A4** cresc metabolizarea Sirolimus şi reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii **CYP3A4** includ anumite **antibiotice** (**rifampicina, rifabutina**), **sunătoarea (Hypericum perforatum), anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină.**

Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate creşte riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

**Insuficienţă hepatică**

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienţii cu insuficienţă hepatică. În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreţinere. Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienţii cu insuficienţă hepatică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentraţiei stabile datorată unui timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentraţii stabile la 3 determinări consecutive ale concentraţiilor minime de sirolimus.

**Sarcina**

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepţie în cursul tratamentului, precum şi timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

**Alăptarea**

Nu se cunoaşte dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilităţii apariţiei de reacţii adverse la sugari alăptaţi la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au arătat că în urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreţia de radioactivitate în laptele.\*)

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "s-a constatat excreţia de radioactivitate în laptele." nu este completă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 701 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

**#B**

**Fertilitatea**

La unii pacienţi cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.

Au fost raportate chisturi ovariene şi tulburări menstruale (inclusiv amenoree şi menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene şi tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimus.

**Este necesară precauţie în cazul în care pacientul primeşte oricare din următoarele medicamente:**

- orice alte medicamente imunosupresoare

- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecţiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.

- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul şi diltiazemul

- medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul şi fenitoina - medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida

- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson şi în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecţia cu HIV şi hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir)

- Sunătoarea (Hypericum perforatum).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Concentraţiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menţine concentraţiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienţilor ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relaţii de proporţionalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentraţiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreţinere de Sirolimus este ajustată, pacienţii trebuie să continue cu noua doză de întreţinere timp de cel puţin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentraţiei. Odată ce este obţinută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puţin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienţii cu funcţie hepatică afectată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreţinere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece aceşti pacienţi prezintă un timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentraţii stabile.

**Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate** (apărute la > 10% dintre pacienţi) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecţia de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipaţia, greaţa, cefaleea, scăderea în greutate, creşterea creatininemiei şi creşterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creştere a nivelurilor colesterolului şi trigliceridelor.

**VI. Întreruperea tratamentului**

- Funcţie pulmonară alterată

- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic şi/sau clinic)

- Efecte adverse severe

- Toxicităţi inacceptabile

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată. Date dintr-un studiu prospectiv naţional desfăşurat în Marea Britanie arată o durată medie a tratamentului de 35,8 luni.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea pneumologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul pneumolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 210, cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM**

**I. Definiţie**

Boala Castelmann este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici şi reuneşte un grup heterogen de afecţiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alţii sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani.

Se manifestă prin apariţia unei formaţiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al ţesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului.

Formaţiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică)

**II. Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu forma multifocală a bolii Castelman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, pleurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) şi renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpiraţiile nocturne, scăderea ponderală, inapetenţa sunt frecvent raportate de aceşti pacienţi.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigaţiei histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat şi pentru estimarea prognosticului la aceşti pacienţi.

**III. Indicaţie terapeutică**

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

**IV. Tratament**

Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eşecul tratamentului.

Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat şi sub supraveghere medicală corespunzătoare

**V. Criterii de includere în tratament**

Pacienţi adulţi cu boală Castelman multicentrică fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni şi ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

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

| **Parametri de laborator** |**Valori obligatorii** | **Criterii pentru** |

| |**înainte de prima** | **readministrarea** |

| |**administrare a SYLVANT**| **tratamentului** |

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

| Număr absolut de neutrofile| >/= 1,0 x 109/l | >/= 1,0 x 109/l|

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

| Număr de trombocite | >/= 75 x 109/l | >/= 50 x 109/l |

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

| Hemoglobină\*a) | </= 170 g/l | </= 170 g/L |

| | (10,6 mmol/l) | (10,6 mmol/l) |

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

\*a) SYLVANT poate creşte valorile hemoglobinei la pacienţii cu BCM.

**Categorii speciale de pacienţi**

**Pacienţi vârstnici**

În studiile clinice nu au fost observate diferenţe majore corelate cu vârsta în ceea ce priveşte farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranţă. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

**Insuficienţă renală şi/sau hepatică** Nu au fost desfăşurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică.

**Copii şi adolescenţi**

Siguranţa şi eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**Femei cu potenţial fertil**

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul şi până la 3 luni după tratament.

**Sarcina**

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode de contracepţie.

**Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depăşeşte în mod clar riscul.**

**Alăptarea**

Nu se cunoaşte dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuţilor sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

**Fertilitate**

Efectele siltuximab asupra fertilităţii nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu siltuximab.

**VI. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**VII. Criterii de întrerupere**

a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă **infecţie severă sau orice toxicitate severă non-hematologică**, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeaşi doză.

b. Dacă pacientul dezvoltă o **reacţie severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacţie alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine** în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.

c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni **administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori** din cauza toxicităţilor asociate tratamentului.

**VIII. Atenţionări şi precauţii**

**Trasabilitate**

În vederea îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială şi numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidenţă primară ale pacientului.

**Infecţii grave active concomitente**

Orice infecţii, inclusiv infecţiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecţii grave, inclusiv pneumonie şi septicemie.

SILTUXIMAB poate masca semnele şi simptomele unei inflamaţii acute inclusiv supresia febrei şi a reactanţilor de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenţie pacienţii care primesc tratament pentru a detecta infecţiile grave.

**Vaccinări**

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.

**Parametri lipidici**

La pacienţii trataţi cu SILTUXIMAB au fost observate creşteri ale valorilor trigliceridelor şi colesterolului (parametri lipidici). Pacienţii trebuie gestionaţi în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

**Reacţii asociate perfuziei şi reacţii de hipersensibilitate**

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacţiile uşoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariţia reacţiei, pot fi luate în considerare reiniţierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă şi administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen şi corticosteroizi. În cazul pacienţilor care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenţii, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au reacţii severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu anafilaxie). Managementul reacţiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele şi simptomele reacţiei. Personalul medical adecvat şi medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce\*)

**#CIN**

***\*)*** *Această frază nu este completă şi nici nu are semn de punctuaţie la sfârşitul ei. Însă fraza este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 706 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

**#B**

**Afecţiuni maligne**

Medicamentele imunomodulatoare pot creşte riscul de malignitate. Pe baza experienţei limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

**Perforaţii gastro-intestinale**

Perforaţia gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deşi nu şi în studiile în BCM. A se utiliza cu prudenţă la pacienţii care pot prezenta un risc crescut de perforaţii GI. Pacienţii care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforaţiei GI trebuie evaluaţi imediat.

**Insuficienţă hepatică**

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creşteri tranzitorii sau intermitente, uşoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcţiei hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizaţi pacienţii cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, şi care sunt cunoscuţi cu insuficienţă hepatică, ca şi pacienţii cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

**IX. Prescriptori**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unităţile sanitare prin care se derulează programul.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 211, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

- Mielomul multiplu (MM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

- pacienţii cu mielom multiplu netratat, cu vârsta >/= 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan şi prednison sau alte combinaţii conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de iniţiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament şi urmărire\*2) se recomandă iniţierea tratamentului la toţi pacienţii cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie >11,0 mg/dl, creatinină > 2,0 mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) şi la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienţii

- Femei gravide

- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt respectate toate condiţiile din Programul de Prevenire a Sarcinii

- Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

**IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE**

- Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison

- Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.

- Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

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

|Vârsta | NAN | | Număr de |Talidomidă| Melfalan |Prednison|

|(ani) | (/µL) | | trombocite| | | |

| | | | (/µL) | | | |

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

| </= 75| >/= 1500| ŞI | >/= 100000| 200 mg | 0,25 mg/kg | 2 mg/kg |

| | | | | pe zi | pe zi | pe zi |

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

| </= 75| < 1500 | SAU| < 100000 | 200 mg | 0,125 mg/kg| 2 mg/kg |

| | dar >/= | | dar >/= | pe zi | pe zi | pe zi |

| | 1000 | | 50000 | | | |

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

| > 75 | >/= 1500| ŞI | >/= 100000| 100 mg | 0,20 mg/kg | 2 mg/kg |

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

| > 75 | < 1500 | SAU| < 100000 | 100 mg | 0,10 mg/kg | 2 mg/kg |

| | dar >/= | | dar >/= | pe zi | pe zi | pe zi |

| | 1000 | | 50000 | | | |

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

- Precizări legate de administrare:

- Talidomida:

• doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaşte că administrarea înainte de culcare îmbunătăţeşte tolerabilitatea generală

- Tratament complementar:

• se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu talidomidă.

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

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru:

• evenimente tromboembolice;

• neuropatie periferică;

• erupţii tranzitorii/reacţii cutanate;

• bradicardie,

• sincopă,

• somnolenţă,

• neutropenie şi trombocitopenie.

- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie).

- Hemograma completă, electroforeza serică şi urinară şi/sau determinarea FLC (lanţuri uşoare libere) serice, a creatininei şi calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni\*1).

- în prezenţa durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase\*1).

**Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)\*1):

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

| 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 electroforeza sau |

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

| | Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de |

| | protein M plus |

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

| | Proteina M urinară < 100 mg/24 ore |

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

| PR | Reducerea 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. |

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

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.

**V. PRESCRIPTORI**

- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).

- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*• Mielomul multiplu (MM)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC***

*• Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.*

*• Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.*

*•* ***Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem***

*• Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Femei gravide*

*• Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazului în care sunt îndeplinite toate condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii*

*• Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare*

***IV. TRATAMENT***

*Consideraţii generale, pentru toate indicaţiile descrise mai jos:*

*• Regimul de dozaj va fi modificat în funcţie de datele clinice şi de laborator*

*• Ajustările de doze, în timpul tratamentului şi la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.*

*• În cazul apariţiei neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creştere pentru tratarea pacienţilor.*

*• Dacă au trecut mai puţin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.*

*• Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă şi va lua doza următoare a doua zi, la ora obişnuită.*

***A. Tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.***

***A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem***

*Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 109/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x 109/l.*

*Doza recomandată*

*Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.*

*Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienţii pot continua tratamentul cu lenalidomidă şi dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranţei.*

*Etapele reducerii dozelor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Lenalidomidă\*a) | Dexametazonă\*a) |*

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

*| Doza iniţială | 25 mg | 40 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -1 | 20 mg | 20 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -2 | 15 mg | 12 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -3 | 10 mg | 8 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -4 | 5 mg | 4 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -5 | 2,5 mg | Nu este cazul |*

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

*\*a) Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.*

*Trombocitopenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Când numărul de Acţiune terapeutică recomandată*

*trombocite*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade la valori < Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*25 x 109/l pentru restul ciclului\*a)*

*Revine la valori Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea*

*>/= 50 x 109/l dozelor în ciclul următor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*a) În cazul apariţiei toxicităţii de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puţin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile*

*Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Când NAN Acţiune terapeutică recomandată*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade pentru prima dată la valori Întreruperea tratamentului cu*

*< 0,5 x 109/l lenalidomidă*

*Revine la valori >/= 1 x 109/l, Reluarea tratamentului cu*

*când neutropenia este singura lenalidomidă, cu doza iniţială,*

*formă de toxicitate observată o dată pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Revine la valori >/= 0,5 x 109/l, Reluarea tratamentului cu*

*când se observă şi alte forme lenalidomidă, la nivelul de*

*de toxicitate hematologică, dozaj -1, o dată pe zi*

*dependente de doză, în afara*

*neutropeniei*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare scădere ulterioară Întreruperea tratamentului cu*

*la valori < 0,5 x 109/l lenalidomidă*

*Revine la valori >/= 0,5 x 109/l Reluarea tratamentului cu*

*lenalidomidă, la următorul nivel*

*inferior de dozaj, o dată pe zi.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*a) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.*

***În cazul toxicităţii hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza iniţială) după ameliorarea funcţiei măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puţin 2 cicluri consecutive : NAN >/= 1,5 x 109/l, cu un număr de trombocite >/= 100 x 109/l la începutul unui nou ciclu).***

***A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii ia pacienţi neeligibili pentru transplant***

***Tratament iniţial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă***

*Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă nu trebuie iniţiată dacă NAN este < 1,0 x 109/l şi/sau numărul de trombocite este < 50 x 109/l.*

*Doza iniţială recomandată de lenalidomida este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib şi dexametazonă.*

*Bortezomib trebuie administrat prin injecţi e subcutanată (1,3 mg/m2 suprafaţă corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.*

*Pentru informaţii suplimentare cu privire la doză, schema de administrare şi ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.*

*Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament iniţial).*

***Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii***

*Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 zile, în asociere cu dexametazonă.*

*Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.*

*Etapele reducerii dozelor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Lenalidomidă\*a) |*

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

*| Doza iniţială | 25 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -1 | 20 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -2 | 15 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -3 | 10 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -4 | 5 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -5 | 2,5 mg |*

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

*\*a) Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent*

*Trombocitopenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Atunci când numărul Curs recomandat de acţiune*

*de trombocite*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade la < 30 x 109/l Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*Revine la >/= 50 x 109/l Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare scădere Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*ulterioară sub 30 x 109/l*

*Revine la >/= 50 x 109/l Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*următorul nivel inferior de dozaj, o dată*

*pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Atunci când NAN Curs recomandat de acţiune\*a)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade prima dată la Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*< 0,5 x 109/l*

*Revine la >/= 1 x 109/l Reluarea administrării de lenalidomidă o*

*atunci când neutropenia dată pe zi, la doza iniţială*

*este singura toxicitate*

*observată*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Revine la >/= 0,5 x 109/l Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*atunci când se observă nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*

*alte toxicităţi*

*hematologice dependente de*

*doză, în afară de*

*neutropenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare scădere Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*ulterioară sub*

*< 0,5 x 109/l*

*Revine la >/= 0,5 x 109/l Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*următorul nivel inferior de dozaj, o dată*

*pe zi.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*a) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.*

***A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan şi prednison, urmată de întreţinere cu lenalidomidă, la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant.***

*Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 109/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 109/L.*

*Doza recomandată*

*Doza iniţială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.*

***Pacienţii care finalizează 9 cicluri*** *sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranţei vor fi trataţi cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.*

*Etapele reducerii dozelor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Lenalidomidă | Melfalan | Prednison |*

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

*| Doza iniţială | 10 mg\*a) | 0,18 mg/kg | 2 mg/kg |*

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

*| Nivel de dozaj -1 | 7,5 mg | 0,14 mg/kg | 1 mg/kg |*

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

*| Nivel de dozaj -2 | 5 mg | 0,10 mg/kg | 0,5 mg/kg |*

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

*| Nivel de dozaj -3 | 2,5 mg | Nu este cazul | 0,25 mg/kg |*

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

*\*a) Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) şi se va menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.*

*Trombocitopenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Când numărul de Acţiune terapeutică recomandată*

*trombocite*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade pentru prima dată Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*la valori < 25 x 109/l Reluarea tratamentului cu lenalidomidă şi*

*Revine la valori melfalan, la nivelul de dozaj -1*

*>/= 25 x 109/l*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare scădere Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*ulterioară la valori*

*< 30 x 109/l*

*Revine la valori >/= Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*30 x 109/l următorul nivel inferior de dozaj (nivel*

*de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Când NAN Acţiune terapeutică recomandată*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade pentru prima dată la valori Întreruperea tratamentului cu*

*< 0,5 x 109/l\*a) lenalidomidă*

*Revine la valori >/= 0,5 x 109/l, Reluarea tratamentului cu*

*când neutropenia este singura lenalidomidă, cu doza iniţială,*

*formă de toxicitate observată o dată pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Revine la valori >/= 0,5 x 109/l, Reluarea tratamentului cu*

*când se observă şi alte forme de lenalidomidă, la nivelul de*

*toxicitate hematologică, dozaj -1, o dată pe zi*

*dependente de doză, în afara*

*neutropeniei*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare scădere ulterioară Întreruperea tratamentului cu*

*la valori < 0,5 x 109/l lenalidomidă*

*Revine la valori >/= 0,5 x 109/l Reluarea tratamentului cu*

*lenalidomidă, la următorul nivel*

*inferior de dozaj, o dată pe zi.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*a) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.*

***B. Lenalidomidă este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.***

*Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 109/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 109/l sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite < 30 x 109/l.*

*Doza recomandată*

*Doza iniţială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.*

*Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 şi 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament şi, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.*

*Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenţie doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecţiunea şi starea bolii pacientului.*

*• Etapele reducerii dozelor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Doza iniţială | 25 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -1 | 15 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -2 | 10 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -3 | 5 mg |*

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

*• Trombocitopenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Când numărul de Acţiune terapeutică recomandată*

*trombocite*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade pentru prima Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*dată până la valori*

*< 30 x 109/l*

*Revine la valori Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la*

*>/= 30 x 109/l nivelul de dozaj -1*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare scădere Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*ulterioară la valori*

*sub 30 x 109/l*

*Revine la valori >/= Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la*

*30 x 109/l următorul nivel inferior de dozaj (nivel de*

*dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie*

*administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*• Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Când NAN Acţiune terapeutică recomandată*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade pentru prima Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*dată la valori*

*< 0,5 x 109/l*

*Revine la valori Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu*

*>/= 0,5 x 109/l, doza iniţială, o dată pe zi*

*când neutropenia este*

*singura formă de*

*toxicitate observată*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Revine la valori >/= Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*0,5 x 109/l, când se nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*

*observă şi alte forme*

*de toxicitate*

*hematologică,*

*dependente de doză,*

*în afara neutropeniei*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare scădere Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*ulterioară la valori*

*< 0,5 x 109/l*

*Revine la valori >/= Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*0,5 x 109/l următorul nivel inferior de dozaj (nivel de*

*dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu*

*trebuie administrată o doză mai mică de*

*5 mg pe zi.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*a) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei*

*Combinaţia lenalidomidă şi dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior şi în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.*

***C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem***

*Întreţinerea cu lenalidomidă la pacienţii care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreţinerea cu lenalidomidă trebuie iniţiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienţii fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este < 1,0 x 109/l, şi/sau numărul de trombocite este < 75 x 109/l.*

*Doza recomandată*

*Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1 - 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariţia intoleranţei. După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.*

*• Etapele reducerii dozelor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Doza iniţială (10 mg)| În cazul creşterii dozei|*

*| | | (15 mg)\*a) |*

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

*| Nivel de dozaj -1 | 5 mg | 10 mg |*

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

*| Nivel de dozaj -2 | 5 mg (zilele 1 - 21 | 5 mg |*

*| | la fiecare 28 zile) | |*

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

*| Nivel de dozaj -3 | Nu este cazul | 5 mg (zilele 1 - 21 la |*

*| | | fiecare 28 zile) |*

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

*| | Nu administraţi doze sub 5 mg (zilele 1 - 21 la|*

*| | fiecare 28 zile) |*

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

*\*a) După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată*

*• Trombocitopenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Când numărul de | Acţiune terapeutică recomandată |*

*|trombocite | |*

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

*Scade la valori Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*< 30 x 109/l*

*Revine la valori Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*>/= 30 x 109/l nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*scădere ulterioară*

*sub 30 x 109/l*

*Revine la valori Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*>/= 30 x 109/l următorul nivel de dozaj, o dată pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*• Neutropenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Când numărul de Acţiune terapeutică recomandată*

*neutrofile*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Scade la valori Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*< 0,5 x 109/l*

*Revine la valori Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*>/= 0,5 x 109/l nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Pentru fiecare Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*

*scădere ulterioară*

*sub < 0,5 x 109*

*Revine la valori Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la*

*>/= 0,5 x 109/l următorul nivel de dozaj, o dată pe zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*a) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.*

***D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate, înainte de iniţierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)***

***V. PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:***

***Se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu lenalidomidă.***

***Pacienţi cu insuficienţă renală***

*Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienţii cu grade mai pronunţate de insuficienţă renală pot avea o toleranţă redusă la tratament.*

*Alegerea dozei trebuie făcută cu prudenţă şi se recomandă monitorizarea funcţiei renale.*

*Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi mielom multiplu*

*Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul iniţierii terapiei şi pe parcursul tratamentului, în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu insuficienţă renală în stadiu final.*

*Nu există experienţă cu studii de fază III privind insuficienţa renală în stadiu final (IRSF) (Cler < 30 ml/minut, necesitând dializă).*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Funcţia renală (Cler) | Ajustarea dozei |***

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

*| Insuficienţă renală moderată | 10 mg, o dată pe zi\*1) |*

*| (30 </= Cler </= 50 ml/minut) | |*

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

*| Insuficienţă renală severă | 7,5 mg o dată pe zi\*2) |*

*| (Cler < 30 ml/minut, fără a | 15 mg, la fiecare două zile |*

*| necesita dializă) | |*

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

*| Insuficienţă renală în stadiu | 5 mg, o dată pe zi. În zilele |*

*| final (IRSF) | cu dializă, doza trebuie |*

*| (Cler < 30 ml/minut, | administrată după dializă. |*

*| necesitând dializă) | |*

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

*\*1) Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.*

*\*2) În ţările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.*

***Atenţionări privind sarcina***

*Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanţă activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformaţii congenitale grave, cu risc vital. La maimuţe lenalidomida a indus malformaţii similare celor descrise pentru talidomidă*

*Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariţia unui efect teratogen al lenalidomidei la om.*

*Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.*

***Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă***

*Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care îndeplineşte cel puţin unul dintre următoarele criterii:*

*• vârsta peste 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)*

*• insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog*

*• salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente*

*• genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.*

***Recomandări***

*Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:*

*• pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt*

*• pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului*

*• pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree*

*• pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace*

*• pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţe ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă*

*• pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină*

*• pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată*

*• pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.*

***Pentru pacienţii de sex masculin*** *cărora li se administrează lenalidomida, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantităţi extrem de mici în cursul tratamentului şi este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanţei la subiecţii sănătoşi. Ca măsură de precauţie, şi luând în considerare categoriile speciale de pacienţi cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficienţă renală, toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:*

*• să înţeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă*

*• să înţeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă şi care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea administrării dozelor şi/sau oprirea tratamentului.*

*• să înţeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să îşi informeze imediat medicul curant şi să îşi trimită partenera la un medic specializat sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.*

***Pentru femeile aflate în perioada fertilă****, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:*

*• pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere*

*• pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.*

*Contracepţie*

*Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.*

*Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:*

*• implantul*

*• dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)*

*• acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard*

*• sterilizarea tubară*

*• rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative*

*• anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)*

*Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, şi, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.*

*Dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.*

*Implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.*

*Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.*

*Teste de sarcină*

*Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml, aşa cum este descris în continuare. Această cerinţă include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abstinenţă totală şi continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.*

***Înaintea iniţierii tratamentului***

*Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie lenalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu lenalidomidă.*

***Monitorizarea pacientelor şi încheierea tratamentului***

*Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puţin 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.*

***Precauţii suplimentare***

*Pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.*

*Pacienţii nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.*

***VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE***

***Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Subcategorie de | Criterii de răspuns |*

*| răspuns | |*

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

*| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5 |*

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

*| CR imunofenotipic| CR strict plus Absenta 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 (sCR) | CR conform definiţiei de mai jos plus Raport |*

*| | normal al FLC şi Absenta PC clonale, evaluate |*

*| | prin imumohistochmie 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 IM 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 | Reducerea 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 |*

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

*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.*

***VII. PRESCRIPTORI***

*Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*• MIELOMUL MULTIPLU (MM)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE***

*- În asociere cu bortezomib şi dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.*

*- În asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivat şi refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă şi bortezomib, şi care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAŢII***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- sarcina*

*- 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*

*- vârsta sub 18 ani*

***IV. TRATAMENT***

*Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menţinută sau modificată, în funcţie de datele clinice şi de laborator.*

***Mod de administrare:***

*- se administrează oral, la aceeaşi oră în fiecare zi.*

*- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate; capsulele trebuie înghiţite întregi, de preferinţă cu apă, cu sau fără alimente*

*- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare*

*- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.*

***Doza recomandată:***

*•* ***Pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă***

*Pomalidomida: doza iniţială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de 21 zile.*

*Bortezomib: doza iniţială recomandată este de 1,3 mg/m2, administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1.*

*Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile*

*Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib şi dexametazonă, aşa cum este prezentat în tabelul 1.*

***Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Ciclul 1 - 8| Ziua (din ciclul de 21 zile) |*

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

*| |1|2|3|4|5|6|7|8|9|10|11|12|13|14|15|16|17|18|19|20|21|*

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

*|Pomalidomidă |•|•|•|•|•|•|•|•|•|• |• |• |• |• | | | | | | | |*

*|(4 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |*

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

*|Bortezomib |•| | |•| | | |•| | |• | | | | | | | | | | |*

*|(1,3 mg/m2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |*

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

*|Dexametazonă |•|•| |•|•| | |•|•| |• |• | | | | | | | | | |*

*|(20 mg)\*) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |*

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

*|Începând cu | Ziua (din ciclul de 21 zile) |*

*|Ciclul 9 |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |1|2|3|4|5|6|7|8|9|10|11|12|13|14|15|16|17|18|19|20|21|*

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

*|Pomalidomidă |•|•|•|•|•|•|•|•|•|• |• |• |• |• | | | | | | | |*

*|(4 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |*

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

*|Bortezomib |•| | | | | | |•| | | | | | | | | | | | | |*

*|(1,3 mg/m2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |*

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

*|Dexametazonă |•|•| | | | | |•|•| | | | | | | | | | | | |*

*|(20 mg)\*) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |*

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

*\*) Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienţi.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici*

*•* ***Pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.***

*Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, doza iniţială de dexametazonă este de: • Pentru ciclurile 1 până la 8: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale fiecărui ciclu de 21 de zile • Pentru ciclurile 9 şi ulterior: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 8 şi 9 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.*

*•* ***Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă. Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, doza iniţială de dexametazonă este de:***

***• 20 mg o dată pe zi în ziua 1, 8, 15 şi 22 a fiecărui ciclu de 28 zile****.*

***Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă***

*Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie >/= 1 x 109/l şi numărul de trombocite trebuie să fie >/= 50 x 109/l.*

*Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:*

***Tabelul 2. Instrucţiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Toxicitate | Modificarea dozei |*

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

*| Neutropenie\*) |*

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

*| NAN\*\*) < 0,5 x 109/l sau| întreruperea tratamentului cu |*

*| neutropenie febrilă | pomalidomidă pentru perioada rămasă a |*

*| (febră >/= 38,5°C şi NAN | ciclului; monitorizarea săptămânală a |*

*| < 1 x 109/l) | HLG\*\*\*). |*

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

*| NAN revine la >/= 1 x | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la|*

*| 109/l | un nivel de doză cu o treaptă sub doza |*

*| | anterioară. |*

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

*| Pentru fiecare scădere | întreruperea tratamentului cu |*

*| ulterioară < 0,5 x 109/l| pomalidomidă. |*

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

*| Trombocitopenie |*

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

*| Număr de trombocite < 25 | întreruperea tratamentului cu |*

*| x 109/l | pomalidomidă pentru perioada rămasă a |*

*| | ciclului; monitorizarea săptămânală a |*

*| | HLG\*\*\*). |*

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

*| Numărul de trombocite | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la|*

*| revine la >/= 50 x 109/l| un nivel de doză cu o treaptă sub doza |*

*| | anterioară. |*

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

*| Pentru fiecare scădere | întreruperea tratamentului cu |*

*| ulterioară < 25 x 109/l | pomalidomidă. |*

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

*| Numărul de trombocite | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la|*

*| revine la >/= 50 x 109/l| un nivel de doză cu o treaptă sub doza |*

*| | anterioară. |*

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

*| Erupţie cutanată tranzitorie |*

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

*| Erupţie cutanată | se va lua în considerare întreruperea sau|*

*| tranzitorie = gradul 2 - | încetarea administrării tratamentului cu |*

*| 3 | pomalidomidă. |*

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

*| Erupţie cutanată | se va înceta definitiv tratamentul |*

*| tranzitorie = gradul 4 | |*

*| sau apariţia veziculelor | |*

*| (inclusiv angioedem, | |*

*| erupţie cutanată | |*

*| exfoliativă sau buloasă | |*

*| sau dacă se suspicionează| |*

*| sindromul Stevens-Johnson| |*

*| (SSJ), necroliza | |*

*| epidermică toxică (TEN) | |*

*| sau reacţia | |*

*| medicamentoasă cu | |*

*| eozinofilie şi simptome | |*

*| sistemice (RMESS)). | |*

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

*| Altele |*

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

*| Alte reacţii adverse | întreruperea tratamentului cu |*

*| mediate >/= gradul 3 | pomalidomidă pentru perioada rămasă a |*

*| legate de pomalidomidă | ciclului; se va relua la un nivel de doză|*

*| | cu o treaptă sub doza anterioară, în |*

*| | următorul ciclu (reacţia adversă trebuie |*

*| | să fie remisă sau ameliorată la </= |*

*| | gradul 2 înaintea reluării dozelor). |*

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

*Instrucţiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.*

*\*) În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creştere.*

*\*\*) NAN - Număr absolut de neutrofile,*

*\*\*\*) HLG - Hemograma completă.*

***Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nivel de doză | Doză de pomalidomidă|*

*| | pe cale orală |*

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

*| Doză iniţială | 4 mg |*

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

*| Nivel de doză -1 | 3 mg |*

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

*| Nivel de doză -2 | 2 mg |*

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

*| Nivel de doză -3 | 1 mg |*

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

*Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.*

*Dacă reacţiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.*

*În cazul în care apar reacţii adverse care nu pot fi gestionate de către medicul specialist cu formele farmaceutice disponibile în România (Pomalidomida 4 mg şi Pomalidomida 3 mg), se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.*

***Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă***

*Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacţiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 şi 5 de mai jos.*

***Tabelul 4. Instrucţiuni privind modificarea dozei de dexametazonă***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Toxicitate | Modificarea dozei |*

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

*| Dispepsie = gradul 1 - | se menţine doza şi se tratează cu blocanţi |*

*| 2 | ai receptorilor de histamină (H2) sau |*

*| | medicamente echivalente; se va scădea cu un|*

*| | nivel de doză dacă simptomele persistă. |*

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

*| Dispepsie >/= gradul 3 | se întrerupe doza până când simptomele sunt|*

*| | controlate; se adaugă un blocant H2 sau un |*

*| | medicament echivalent şi se reia la un |*

*| | nivel de doză cu o treaptă sub doza |*

*| | anterioară. |*

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

*| Edem >/= gradul 3 | se utilizează diuretice după cum este |*

*| | necesar şi se scade doza cu un nivel de |*

*| | doză. |*

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

*| Confuzie sau modificări| se întrerupe doza până la dispariţia |*

*| ale dispoziţiei >/= | simptomelor; se reia la un nivel de doză cu|*

*| gradul 2 | o treaptă sub doza anterioară. |*

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

*| Slăbiciune musculară | se întrerupe doza până la slăbiciune |*

*| >/= gradul 2 | musculară </= gradul 1; se reia la un nivel|*

*| | de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |*

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

*| Hiperglicemie >/= | se scade doza cu un nivel de dozaj; se |*

*| gradul 3 | tratează cu insulină sau medicamente |*

*| | antidiabetice orale, după necesităţi. |*

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

*| Pancreatită acută | se opreşte dexametazona din cadrul |*

*| | regimului terapeutic. |*

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

*| Alte reacţii adverse | se opreşte administrarea dozelor de |*

*| legate de dexametazonă | dexametazonă până la rezolvarea reacţiilor |*

*| >/= gradul 3 | adverse la </= gradul 2; se reia la un |*

*| | nivel de doză cu o treaptă sub doza |*

*| | anterioară. |*

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

*Dacă rezolvarea reacţiilor toxice se prelungeşte peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.*

***Tabelul 5. Scăderea dozei de dexametazonă***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nivel de doză | </= 75 ani | > 75 ani |*

*| | Doză (Ciclul 1 - 8: | Doză (Ciclul 1 - 8: |*

*| | Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9,| Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9,|*

*| | 11, 12 ale unui ciclu de| 11, 12 ale unui ciclu de|*

*| | 21 de zile Ciclul >/= 9:| 21 de zile Ciclul >/= 9:|*

*| | Zilele 1, 2, 8, 9 ale | Zilele 1, 2, 8, 9 ale |*

*| | unui ciclu de 21 de | unui ciclu de 21 de |*

*| | zile) | zile) |*

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

*| Doză iniţială | 20 mg | 10 mg |*

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

*| Nivel de doză -1| 12 mg | 6 mg |*

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

*| Nivel de doză -2| 8 mg | 4 mg |*

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

*Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta </= 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.*

*În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.*

*•* ***Pomalidomidă în asociere cu dexametazona***

*Pomalidomida: doza iniţială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.*

*Dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.*

*Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile.*

***Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă***

*Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 şi 3.*

***Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă***

*Instrucţiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucţiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).*

***Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nivel de doză | </= 75 ani | > 75 ani |*

*| | Zilele 1, 8, 15 şi 22 | Zilele 1, 8, 15 şi 22 |*

*| | ale fiecărui ciclu de 28| ale fiecărui ciclu de 28|*

*| | de zile | de zile |*

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

*| Doză iniţială | 40 mg | 20 mg |*

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

*| Nivel de doză -1| 20 mg | 12 mg |*

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

*| Nivel de doză -2| 10 mg | 8 mg |*

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

*Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta </= 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII***

***A. Teratogenicitate***

***a.*** *Pentru pacienţii de sex feminin:*

*- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.*

*- Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.*

*- Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă (trebuie îndeplinit cel puţin unul dintre criterii):*

*• vârsta > 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)*

*• insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog*

*• salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente*

*• genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină*

*- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:*

*• pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt*

*• pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului*

*• pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree*

*• pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace*

*• pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă*

*• pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină*

*• pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puţin 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată*

*• pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.*

*- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:*

*• pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere*

*• pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.*

***b.*** *Pentru pacienţii de sex masculin*

*- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.*

*- toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:*

*• pacientul înţelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.*

*• pacientul înţelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării şi timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei şi/sau oprirea tratamentului; sunt incluşi şi pacienţii de sex masculin vasectomizaţi, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conţine pomalidomidă chiar şi în absenţa spermatozoizilor.*

*• pacientul înţelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să îşi informeze imediat medicul curant, iar partenerei sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.*

***c.*** *Contracepţie*

*- Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar.*

*- Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.*

*- Metode contraceptive adecvate:*

*• implantul contraceptiv*

*• dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel*

*• acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard*

*• sterilizarea tubară*

*• rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative*

*• anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)*

*- Atenţionări:*

*• pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă şi dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.*

*• eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.*

*• implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.*

*• introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.*

***d.*** *Teste de sarcină*

*- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 m UI/ml*

*- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi*

*- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.*

*• Înaintea iniţierii tratamentului*

*- testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni.*

*- testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu pomalidomidă.*

*• Monitorizarea pacientelor şi oprirea tratamentului*

*- testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puţin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată.*

*- testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.*

***e.*** *Precauţii suplimentare*

*- pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.*

*- pacienţii nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) şi timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.*

*- prescripţia la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripţia pentru toţi ceilalţi pacienţi poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.*

***B. Alăptarea.***

*- din cauza reacţiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptaţi, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul terapiei pentru femeie.*

***C. Evenimente hematologice (neutropenie/anemie/trombocitopenie):***

*- hemograma completă trebuie efectuată la momentul iniţial, săptămânal în primele 8 săptămâni şi apoi lunar.*

*- poate fi necesară modificarea dozei*

*- poate fi necesară administrarea substituţiei cu produse de sânge şi/sau factori de creştere.*

***D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă şi embolie pulmonară) şi evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic şi accident vascular cerebral):***

*- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenţi ai pacientului*

*- pacienţii cu factori de risc cunoscuţi pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizaţi strict*

*- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificaţi (ex: fumat, hipertensiune arterială şi hiperlipidemie)*

*- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepţia cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienţii cu factori de risc trombotic suplimentari.*

*- medicamentele eritropietice, ca şi medicamentele care pot creşte riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauţie.*

***E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)***

*- evaluarea atentă a pacienţilor înaintea şi în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare şi începerea tratamentului conform indicaţiilor.*

***F. Reacţii alergice şi reacţii cutanate severe***

*- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem şi reacţii cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacţie la medicament cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)*

*- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS şi nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacţii.*

*- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.*

*- pacienţilor cu antecedente de erupţii cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă*

***G. Reactivarea hepatitei B***

*- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de iniţierea tratamentului cu pomalidomidă.*

*- pentru pacienţii cu rezultat pozitiv la testul pentru infecţia cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.*

*- trebuie procedat cu prudenţă la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienţii cu antecedente de infecţie cu VHB, inclusiv pacienţii care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB pe parcursul tratamentului.*

***H. Insuficienţa renală***

*- la pacienţii aflaţi în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează şedinţe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.*

***I. Disfuncţie cardiacă***

*- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar şi fibrilaţie atrială, în principal la pacienţi cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.*

*- precauţie adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.*

***J. Boală pulmonară interstiţială (BPI)***

*- evaluare precaută a pacienţilor cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.*

*- tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome şi, în cazul confirmării BPI, trebuie iniţiat tratamentul adecvat.*

*- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor şi riscurilor.*

***K. Neuropatie periferică***

*- la pacienţii cu neuropatie periferică manifestă >/= gradul 2 se impune precauţie când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă*

***VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE***

*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 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 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.*

***VII. PRESCRIPTORI:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 214, cod (L04AX08): DCI DARVADSTROCEL**

Darvadstrocel este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din ţesut adipos.

**Indicaţiile tratamentului cu darvadstrocel**

Darvadstrocel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienţii adulţi cu boala Crohn luminală non-activă/uşor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puţin un tratament convenţional sau biologic. O fistulă anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei pectinate, prin prezenţa mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. (studiul de aprobare a relevat indicaţia de fistulă complexă cu maxim 2 orificii interne şi max 3 orificii externe).

Pacientul va fi înrolat în registrul european INSPIRE al pacienţilor diagnosticaţi cu fistule perianale complexe la pacienţii adulţi în cadrul bolii Crohn luminale non activă/uşor activă care au fost supuşi tratamentului cu darvadstrocel.

**Criterii de includere:**

• Vârsta > 18 ani

• Boala Crohn luminală non-activă/uşor activă

• Fistula Perianală Complexă - definită: >/= 1 leziune internă şi >/= 2 leziuni externe

• Tratament anterior cu:

- Antibiotice: Ciprofloxacin sau Metronidazol;

- Imunosupresoare: Azatioprina şi/sau 6-mercaptopurina;

- Terapie biologică.

**Preprocedural**

Trebuie obiectivat diagnosticul de boala Crohn luminală în stadiu non-activ sau uşor activ (pe baza CDEIS, CDAI) la momentul deciziei de evaluare pentru terapie cu darvadstrocel.

Este necesar un examen RMN pelvin, (+ eventual ecografie transrectală) şi examinare chirurgicală sub anestezie a fistulei cu 2 - 3 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă. În timpul intervenţiei este evaluată anatomia fistulei (numărul de fistule existente şi deschiderile acestora), topografia (extensia şi relaţia cu sfincterele şi ceilalţi muşchi pelvieni) şi complicaţiile potenţiale asociate (cum ar fi abcesele). Deasemenea va fi evaluată afectarea mucoasei intestinale - (dacă este o formă clinică uşoară sau inactivă). Se recomandă chiuretarea viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu accent special în zona deschiderilor interne, folosind o chiuretă metalică. În cazul unui abces, sunt necesare incizarea şi drenarea, şi trebuie efectuate suturi de tip Seton, dacă este cazul, conform procedurilor chirurgicale de rutină. Înainte de a programa administrarea Darvadstrocel, chirurgul trebuie să se asigure că nu există niciun abces.

**Doze şi mod de administrare**

Întrucât procedura este înalt dependentă de expertiza echipei de administrare, sunt necesare următoarele condiţii cumulate:

- administrarea într-un centru care dispune de o echipă interdisciplinară definită (gastroenterolog, chirurg, radiolog, anestezist, farmacist), cu experienţă în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale

- pregătirea prealabilă a membrilor echipei interdisciplinare în cadrul programului educaţional implementat şi susţinut de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, de informare şi instruire a personalului medical specializat cu privire la tratamentul cu darvadstrocel, în vederea pregătirii adecvate a pacientului şi a administrării corecte intra-operator

Darvadstrocel va fi administrat prin injectare în ţesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) şi va fi efectuată de un chirurg cu experienţă în patologia anoperianală.

O singură doză de Darvadstrocel constă din 120 milioane de celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conţine o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conţinutul integral al celor 4 flacoane va fi administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne şi până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120 milioane de celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.

Imediat înainte de administrarea Darvadstrocel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum urmează:

a) Dacă există suturi Seton, acestea vor fi scoase.

b) Identificarea poziţiei deschiderilor interne - se recomandă injectarea unei soluţii de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanţe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluţii de iod sau soluţii de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanţe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta.

c) Se efectuează o toaletare viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.

d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Darvadstrocel trebuie administrat conform următorilor paşi:

**Tehnica de administrare:**

Administrarea se efectuează în maximum 24 de ore de la primirea flacoanelor în spital, astfel încât administrarea să se încadreze în termenul de valabilitate de 72 de ore.

1. Pregătirea:

a) Data expirării produsului trebuie reconfirmată.

b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea uşoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obţine suspensia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.

c) Se scoate capacul flaconului, se răstoarnă uşor flaconul şi se aspiră întregul conţinut, utilizând o seringă cu un ac convenţional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G.

d) Se înlocuieşte acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puţin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare.

e) Se repetă paşii (b), (c) şi (d) pentru fiecare flacon la rând

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereţilor canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziţionarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o uşoară aspirare, pentru a evita administrarea intravasculară.

a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus şi se procedează, după cum urmează: - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conţinutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în ţesutul din jurul deschiderii interne unice. - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conţinutul primului flacon, sub formă de depozite mici în ţesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conţinutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în ţesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.

b) Injectarea de-a lungul pereţilor canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe şi din interiorul lumenului fistular: - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conţinutul fiecăruia dintre cele flacoane rămase\*), la nivel superficial în pereţii ţesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de suspensie celulară.

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "dintre cele flacoane rămase" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 729 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

**#B**

Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conţinutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita scurgerea celulelor.

Se masează uşor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20 - 30 secunde şi se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Se recomandă continuarea tratamentului de fond a bolii inflamatorii independent de administrarea darvadstrocel.

**Contraindicaţii:**

• Mai mult de 2 leziuni interne şi mai mult de 3 leziuni externe;

• Fistula recto-vaginală;

• Stenoza anală sau rectală;

• Inflamaţii active la nivel anal sau rectal (definite prin prezenţa ulceraţiilor superficiale sau profunde);

• Prezenţa colecţiilor (abceselor) > 2 cm, ce nu au fost drenate corespunzător la vizita de pregătire;

• Pacienţii care au avut în antecedente intervenţii chirurgicale altele în afară de drenaj sau seton;

• Pacienţii care au primit corticoterapie cu mai puţin de 4 săptămâni înainte de procedură

• Hipersensibilitatea la darvadstrocel sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcină sau alăptare

**Evaluarea răspunsului şi durata tratamentului cu darvadstrocel**

Eficienţa tratamentului cu darvadstrocel va fi evaluată la săptămâna 24 şi va fi definită prin:

a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate şi absenţa colectării, confirmată prin RMN)

b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50% din fistulele tratate, confirmată prin RMN)

Pacienţii care nu au obţinut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluaţi din punct de vedere al eficienţei la tratament în săptămâna 52.

În prezent, eficacitatea sau siguranţa administrării de doze repetate de darvadstrocel nu a fost stabilită, deci nu va fi recomandată.

**Monitorizarea efectelor secundare**

După administrarea darvadstrocel, pacienţii vor fi monitorizaţi pentru apariţia efectelor secundare (ex: abces anal, proctalgie, fistulă anală). Este necesar să se raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare.

**Medici prescriptori:** decizia de administrare aparţine echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

**Medici care vor administra efectiv tratamentul:** administrare exclusiv intraspitalicească efectuată de medici chirurgi cu expertiză în patologia anoperineală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A**

**1. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

**Leucemia cu celule păroase**

**I. CRITERII DE INCLUDERE**

Leucemia cu celule păroase.

**II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

- Tratament iniţial.

• 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni.

• În cazul apariţiei intoleranţei, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât şi frecvenţa administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

- Tratament de întreţinere.

• 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.

• În caz de intoleranţă, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

- Durata tratamentului.

• Tratamentul trebuie efectuat aproximativ şase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situaţie în care tratamentul se întrerupe.

• Unii pacienţi au fost trataţi până la 20 de luni, fără întrerupere.

• Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

**III. 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 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;

- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a, să exacerbeze afecţiuni cardiace preexistente;

- disfuncţie severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice;

- epilepsie şi/sau alte disfuncţii ale sistemului nervos central;

- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;

- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenţi imunosupresori, cu excepţia tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacţii adverse:

- Majoritatea pacienţilor au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie.

- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol şi tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoţită de slăbiciune, stare de oboseală.

- Aproximativ două treimi din bolnavii canceroşi au acuzat anorexie, iar o jumătate, greaţă. Voma, tulburările de gust, senzaţia de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea şi durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipaţie, flatulenţă; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului şi hemoragii gastrointestinale minore.

- Ameţeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcţiei cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolenţă, confuzie mentală, nervozitate şi tulburări de somn.

- Alte complicaţii neobişnuite constau în: tendinţa la suicid, somnolenţa puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotenţa tranzitorie, retinopatia ischemică.

**V. PRESCRIPTORI:**

Medici Hematologi, Oncologi

**2. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

**Leucemia mieloidă cronică**

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:**

Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

**II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.):**

Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl positiva.

**III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

Schema de tratament.

- La pacienţi cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Interferon alfa 2a se injectează subcutanat 8 - 12 săptămâni, după următoarea schemă:

• zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

• zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi

• zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

Durata tratamentului.

- Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienţilor ai căror parametri hematologici nu sau modificat.

- La pacienţii cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obţinerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăşi 18 luni.

- Toţi pacienţii cu răspuns hematologic complet trebuie trataţi în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.

- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deşi s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

**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 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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:**

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

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, 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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

**3. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

**- Limfom cutanat cu celule T**

**- Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului**

**I. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.):**

a. Limfom cutanat cu celule T

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering şi ATLL acută)

**II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

a. Limfomul cutanat cu celule T

- Tratament iniţial.

• În cazul pacienţilor de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

- zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi

- Tratament de întreţinere.

• Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăşi 18 milioane U.I.

- Durata tratamentului.

• Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

• Durata minimă a terapiei, în cazul pacienţilor cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări şansele obţinerii unui rezultat optim prelungit).

• Unii pacienţi au fost trataţi timp de 40 de luni fără întrerupere,

• Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering şi ATLL acută):

- Tratament de inducţie:

• Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1 gram p.o./zi - pentru cel puţin 2 luni

- Tratament de menţinere:

• Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o./zi - pentru cel puţin 1 an.

**III. 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 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**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, 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**V. PRESCRIPTORI:**

Medici Hematologi, Oncologi

**4. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

**Limfom non-Hodgkinian folicular**

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:**

Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

**II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.):**

Limfomul non-Hodgkin folicular.

**III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convenţional (de exemplu asociaţia ciclofosfamidă, prednison, vincristină şi doxorubicină), în funcţie de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

**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 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară\*)

**#CIN**

***\*)*** *Această frază nu este completă şi nici nu are semn de punctuaţie la sfârşitul ei. Însă fraza este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 735 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

**#B**

**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, 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,\*)

**#CIN**

***\*)*** *Semnul de punctuaţie la sfârşitul acestei fraze este virgulă (,). Însă fraza este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 735 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

**#B**

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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

**5. 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 (vârstă, 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 - Internaţional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecţionate (în special în stadiul hiperproliferativ).

- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.

- Intoleranţa/rezistenţa 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 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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, tentativă 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 a 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,\*)

**#CIN**

***\*)*** *Semnul de punctuaţie la sfârşitul acestei fraze este virgulă (,). Însă fraza este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 736 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

**#B**

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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

**6. STADIALIZAREA AFECŢIUNII**

**Carcinom renal avansat**

**I. Definiţia afecţiunii**

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii şi o prelungire a supravieţuirii la aceşti pacienţi.

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

Carcinom renal avansat

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

Schema recomandată de creştere gradată a dozei este:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi

- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranţa este bună)

Pacienţii care obţin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

**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 2A. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A-A 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, tentativă 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 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A.

Co-morbidităţi

- o atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A 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 2A-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NAVI.

**VI. Prescriptori**

Medici specialişti oncologie medicală

**7. STADIALIZAREA AFECŢIUNII**

**Melanom malign rezecat chirurgical**

**I. Definiţia afecţiunii**

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecţia chirurgicală a melanomului malign prelungeşte perioada de remisie a bolii fără metastaze.

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

Melanom malign rezecat chirurgical

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

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenţia chirurgicală. În cazul în care apare intoleranţa la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe 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 2A. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A 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, tentativă 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 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A.

Co-morbidităţi

- o atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NA

**VI. Prescriptori**

Medici specialişti oncologie medicală.

**8. Definiţia afecţiunii**

**Sarcom Kaposi asociat cu SIDA**

**I. Stadializarea afecţiunii**

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm3.

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

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament iniţial. La pacienţi de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puţin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi şi, dacă este tolerată, trebuie crescută la:

- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreţinere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreţinere tolerată de pacient, fără a se depăşi 36 milioane U.I.

Pacienţii cu sarcom Kaposi şi SIDA trataţi cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei trataţi cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluţia leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidenţiază obişnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienţi au fost trataţi timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puţin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

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

Un bun control al infecţiei virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluţia cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

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

Reacţii adverse

- Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie. Scăderea numărului de celule albe.

Co-morbidităţi

- Pacienţii co-infectaţi, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică şi deces. Pacienţii cu istoric de insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic şi/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienţilor care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înaintea şi în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convenţională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

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

**VII. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie, oncologie

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINAŢII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM**

**I. Indicaţii:**

Combinaţia naproxen + esomeprazol este indicată la adulţi în tratamentul simptomatic al pacienţilor cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă cu risc de apariţie a ulcerului gastric şi/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezenţa a cel puţin unui factor de risc gastro-intestinal.

**II. Criterii de includere:**

Factorii de risc pentru complicaţiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;

- vârsta > 65 ani;

- doza crescută de AINS;

- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mică), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;

- infecţia cu Helicobacter Pylori.

**III. Criterii de excludere**

- Combinaţia naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).

- hipersensibilitate la substanţele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienţi sau la benzimidazol

- antecedente de astm bronşic, urticarie sau reacţii alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS

- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină

- insuficienţă hepatică severă (de exemplu Child-Pugh C)

- insuficienţă renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)

- ulcer peptic activ

- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare

- tratamentul concomitent cu atazanavir şi nelfinavir

**IV. Tratament**

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

**V. Monitorizare**

Pacienţii trebuie strict monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

**VI. Prescriptori:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)***

***I. Indicaţii:***

*Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul iniţiat cu bifosfonaţi sau care au intoleranţă sau contraindicaţie la bifosfonaţi.*

***II. Criterii de includere***

***A.*** *Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani şi care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:*

*a. au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult*

*b. au scor T < = -2 DS şi asociază alţi 3 factori de risc din tabelul de mai jos*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Factorii de risc*** *|* ***Caracteristici*** *|*

*|* ***incluşi în calcularea****| |*

*|* ***FRAX (WHO)*** *| |*

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

*| Vârsta | > 65 ani la femei |*

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

*| Menopauza precoce | Ultima menstruaţie înainte de 40 de ani\*) |*

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

*| IMC (indice de masă | < 20 Kg/m2 |*

*| corporală) | |*

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

*| Tratament cu | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală|*

*| glucocorticoizi | cu corticosteroizi sistemici > = 7,5 mg/zi |*

*| | prednison sau echivalent |*

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

*| Consum de alcool | Minim 3 unităţi/zi (Echivalentul este un |*

*| | pahar standard de bere (285 ml), o singură |*

*| | măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de |*

*| | vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 |*

*| | ml))\*) |*

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

*| Istoric familial de | Fractura de şold la unul dintre părinţi\*) |*

*| fractură de şold | |*

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

*| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent\*) |*

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

*| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |*

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

*| Osteoporoza secundară| Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu |*

*| | osteoporoza: diabet zaharat tip 1 |*

*| | (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, |*

*| | hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism,|*

*| | malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala |*

*| | hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori |*

*| | de aromatază |*

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

*\*) factori de risc care se vor proba pe baza declaraţiei pacientului*

***B.*** *Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonaţi este contraindicat, sau există intoleranţă la tratamentul cu bisfosfonaţi;*

***C.*** *Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condiţiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonaţi. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonaţi şi unul dintre cele 2 criterii de mai jos:*

*a. apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la iniţierea acestuia*

*b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorbtiometry = absorbţiometrie duală cu raze X), > = 5% la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul şoldului total, repetată la > = 1 an*

***D.*** *Pacienţi (femei în postmenopauză) aflaţi deja în tratament cu denosumab şi care, la momentul iniţierii tratamentului cu denosumab, respectau indicaţia compensată şi unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.*

***E. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză trataţi anterior cu terapie anabolizantă***

***III. Iniţierea tratamentului*** *(documente/investigaţii):*

*a. Dacă este cazul, DXA şold şi/sau DXA coloană. În condiţiile imposibilităţii măsurării DMO la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius)*

*b. Imagistică - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;*

*c. Tratament anterior pentru osteoporoză;*

*d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D (determinarea nu este necesară în cazul în care pacientul se află în terapie cu alfacalcidol), alte investigaţii necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant*

***IV. Doze şi mod de administrare***

*Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecţii subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a braţului.*

*Pacienţii trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000 - 1200 mg/zi) şi vitamină D (800 - 1000 UI/zi) în cazul suficienţei de vitamină D şi al unei funcţii renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, şi se administrează metaboliţi activi ai vitaminei D la cei cu funcţie renală afectată, la indicaţia medicului curant.*

***V. Criterii de excludere***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi. (listă excipienţi: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).*

***VI. Alte precauţii şi recomandări***

*a. Este important să se identifice pacienţii cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu şi vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiei de calciu înainte de fiecare doză, şi la pacienţii cu predispoziţie la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficienţă renală severă), în decurs de două săptămâni după doza iniţială.*

*Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.*

*b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul iniţial al tratamentului cu denosumab în 18 - 24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va creşte.*

*c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanenţă osoasă mare, pentru a evita creşterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.*

***VII. Monitorizare***

*a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;*

*b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.*

***VIII. Medicii prescriptori***

*Iniţierea şi continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie, medicină fizică şi de reabilitare.*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM***

***INTRODUCERE***

*Rahitismul este o afecţiune specifică perioadei de creştere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creştere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenţei osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic şi radiologic, pe baza modificărilor specifice.*

*Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare şi în această categorie intră* ***rahitismele dobândite*** *prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum şi* ***formele genetice*** *de rahitism hipofosfatemic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutaţia genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).*

*RHF X-linkat se caracterizează prin creşterea nivelelor de FGF-23 (factorul 23 de creştere a fibroblaştilor sintetizat la nivelul osteoblastelor şi osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creşterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziţia 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbţiei fosforului seric şi accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.*

*Terapia convenţională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilaţi sau 1,25 dihidroxilaţi) ai vitaminei D administraţi în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecţii chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creşterii prin hemiepifiziodeză.*

***Burosumab*** *este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 şi inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul creşte reabsorbţia tubulară renală a fosfatului şi creşte concentraţia serică de 1,25-(OH)2 vitamina D.*

***Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):*** *Burosumab este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani cu evidenţe radiografice de boală osoasă, şi la adulţi.*

***A. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA PACIENŢII ÎNTRE 1 - 17 ANI***

***1.A) Scopul tratamentului la pacienţi cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creştere***

*Scopul tratamentului este de a îmbunătăţi creşterea, de a preveni diformităţile scheletale şi de a reduce durerea, de a îmbunătăţi mineralizarea dinţilor şi de a scădea complicaţiile asociate bolii (deformările şi durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).*

***1.B) Scopul tratamentului la pacienţii cu vârsta de maxim 17 ani al căror schelet şi-a încheiat etapa de creştere***

*Scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenţei fracturilor şi de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătăţii orale.*

***CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB***

***1.A) Tratamentul la pacienţi cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creştere***

*Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:*

***1) Copiii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creştere*** *(definită ca viteza de creştere de minim 2 cm/an şi/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin şi respectiv 16 ani la sexul masculin)****, care îndeplinesc criteriile clinice, biologice şi radiologice de rahitism hipofosfatemic****, definite conform anexelor 1 - 3.*

***2) Istoricul familial de RHF X-linkat şi/sau confirmare genetică (identificarea mutaţiilor genei PHEX).***

*Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicaţiei terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserţiuni:*

*(1) valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condiţiile în care sunt excluse alte cauze* ***dobândite*** *de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenţei în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);*

*(2) transmiterea tată-fiu, hipercalciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatemic sau osteomalacie indusă tumoral;*

*(3) coexistenţa osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte şi late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatemic;*

*(4) coexistenţa petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatemic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză şi nu se încadrează în indicaţiile.\*)*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "şi nu se încadrează în indicaţiile." este incompletă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 72 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1070 bis din 4 noiembrie 2022.*

**#M9**

***3) Răspunsul nesatisfăcător la terapia convenţională*** *(analogi activi de vitamina D şi suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):*

*(1) Viteză de creştere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă şi sex sau viteză de creştere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convenţională menţinerea unei viteze de creştere similare cu cea pretratament după un an de terapie convenţională,*

*şi/sau*

*(2) Persistenţa modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistenţa unui RSS de minim 2 după un an de terapie convenţională (anexa 3),*

*şi/sau*

*(3) Necesitatea corecţiei chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic,*

*şi/sau*

*(4) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni).*

*Sau:*

***3') Intoleranţa/reacţiile adverse*** *ale terapiei convenţionale:*

*(1) Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greaţă, vărsături),*

*şi/sau*

*(2) Apariţia nefro-calcinozei.*

*Sau:*

***3'') Lipsa de aderenţă*** *la terapia convenţională, în condiţiile asigurării unei monitorizări adecvate.*

***Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu burosumab***

*(\* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, \*\* evaluări nu mai vechi de 3 luni)*

*a) \*\* criterii antropometrice (greutate, înălţime, talie şezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanţei intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială). Standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I şi colab).*

*b) \*\* radiografie pumn comparativ şi radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului (RSS), conform anexei 3.*

*c) \* calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigaţii efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru iniţierea terapiei cu burosumab.*

*d) \* calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani.*

*e) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecţionate.*

*f) dozare FGF23 - în cazuri selecţionate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutaţiei PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienţi de novo fără istoric familial de HXL.*

***1.B) Tratamentul la pacienţii cu vârsta de maxim 17 ani, al căror schelet şi-a încheiat etapa de creştere***

*1.B.1. Continuarea tratamentului la pacienţii cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată în copilărie/perioada de creştere şi al căror tratament a fost iniţiat conform protocolului prezent.*

*Sau*

*1.B.2. Pacienţi cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:*

*(1) Statură mică, istoric de deformări ale membrelor şi/sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, şoldului sau genunchilor şi entezopatii).*

*(2) Criterii biologice:*

*(a) Hipofosfatemie,*

*(b) Calcemie normală/low normal,*

*(c) Rată de reabsorbţie tubulară a fosfatului sub 90%\*),*

*(d) Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase,*

*(e) Valori normale/uşor crescute ale PTH,*

*(f) Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D,*

*(g) Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D,*

*(h) Valoare crescută/la limita superioară a FGF2.*

*(3) ±Istoricul familial de RHF X-linkat şi/sau confirmare genetică (identificarea mutaţiilor genei PHEX).*

*(4) Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convenţională (analogi activi de vitamina D şi suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistenţa simptomelor şi semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenţii chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidenţă biochimică de osteomalacie cu creşterea fosfatazei alcaline specific osoase sau intoleranţă la terapia convenţională,*

*Sau*

*(4') Intoleranţa/reacţiile adverse ale terapiei convenţionale,*

*Sau*

*(4'') Lipsa de aderenţă la terapia convenţională în condiţiile asigurării unei monitorizări adecvate.*

***Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)***

*a) criterii antropometrice (greutate, înălţime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanţei intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)*

*b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)*

*c) ecografie renală*

*d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigaţii efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru iniţierea terapiei cu burosumab)*

*e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore*

*f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecţionate*

*g) dozare FGF23 - în cazuri selecţionate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutaţiei PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienţi de novo fără istoric familial de HXL,*

*h) ortopantomogramă la adolescenţii cu abcese dentare recente.*

***SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)***

***Consideraţii generale***

*Tratamentul trebuie iniţiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator.*

*Administrarea pe cale orală a fosfatului şi analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de iniţierea tratamentului. La momentul iniţierii, concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă.*

***Doze***

*Doza iniţială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.*

***Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:***

*După iniţierea tratamentului cu burosumab şi la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referinţă\*) pentru vârsta respectivă, trebuie menţinută aceeaşi doză.*

*În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).*

*În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.*

*Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentraţiei serice a fosfatului în condiţii de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).*

*Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvenţă mai mare decât la interval de 4 săptămâni.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menţine fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

***PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB***

*Clinic*

*Aceiaşi parametri cu cei de la iniţiere - la interval de 6 luni*

*Paraclinic şi explorări complementare*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | 3 luni | 6 luni | Anual |*

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

*|Fosfatemia |****la 14 zile*** *după | | |*

*| |iniţiere şi la | | |*

*| |fiecare modificare | | |*

*| |a dozei; | | |*

*| |****la 4 săptămâni*** *în | | |*

*| |lunile 2 - 3 de | | |*

*| |tratament; | | |*

*| |****la interval de 3*** *| | |*

*| |****luni*** *după atingerea | | |*

*| |unor doze constante | | |*

*| |de burosumab (doze | | |*

*| |nemodificate timp de| | |*

*| |3 luni succesive) | | |*

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

*|Calcemie |+ | | |*

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

*|Calciurie, fosfaturie,|+ | | |*

*|creatinină urinară, | | | |*

*|pe baza cărora se va | | | |*

*|calcula RFG, respectiv| | | |*

*|raport calciu/ | | | |*

*|creatinină în spotul | | | |*

*|de urină | | | |*

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

*|Fosfatază alcalină |+ | | |*

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

*|PTH |+ | | |*

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

*|1,25 (OH)2 D | |+ | |*

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

*|25OHD | | |+ |*

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

*|Radiografie pumn | | |+ sau la nevoie|*

*|comparativ şi | | |(dureri |*

*|radiografie membre | | |articulare, |*

*|inferioare (ortoleg | | |recomandare |*

*|sau radiografie | | |ortoped) |*

*|genunchi) | | | |*

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

*|****Ecografie renală*** *| |în primul|după primul |*

*| | |an de |an de terapie |*

*| | |tratament| |*

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

*|Consult stomatologic | |+ | |*

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

*|Consult ortopedic | | |+ sau la nevoie|*

*| | | |(dureri |*

*| | | |articulare/ |*

*| | | |accentuarea |*

*| | | |deformărilor la|*

*| | | |evaluări |*

*| | | |clinice |*

*| | | |periodice |*

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

*- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex*

*- Examen FO şi RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremităţii cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanţelor şcolare*

*- Examen ORL şi audiogramă la nevoie*

***CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU VÂRSTA ÎNTRE 1 - 17 ANI DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB***

***I. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor*** *se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (iniţiere şi monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic.*

***II. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:***

***A. La pacienţii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în creştere***

*În cursul primului an de terapie*

*- îmbunătăţirea vitezei de creştere staturală (cu minim 2 cm/an)*

*- Normalizare valori fosfor*

*- Normalizare valori fosfatază alcalină*

*- Îmbunătăţire scor radiologic rahitism la 52 săptămâni*

***B. La pacienţii de maxim 17 ani al căror schelet şi-a încheiat etapa de creştere***

*- Normalizare valori fosfor*

*- Normalizare valori fosfatază alcalină*

***III. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii***

*- 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:***

***După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la iniţierea terapiei)*** *pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menţionate, medici endocrinologi sau pediatrii cu atestat de endocrino-pediatrie din teritoriu pot continua prescripţia. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.*

***B. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA ADULŢI***

***SCOPUL TRATAMENTULUI***

*La adulţi, scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenţei fracturilor şi de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătăţii orale.*

***CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB***

*1. Continuarea tratamentului la adulţi cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată până la vârsta de 17 ani al căror tratament a fost iniţiat conform protocolului.*

*Sau*

*2. Adulţi cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:*

*a. Statură mică, istoric de deformări ale membrelor şi/sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, şoldului sau genunchilor şi entezopatii)*

*b.* ***Criterii biologice***

*• Hipofosfatemie*

*• Calcemie normală/low normal*

*• Rată de reabsorbţie tubulară a fosfatului sub 90%\*)*

*• Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase*

*• Valori normale/uşor crescute ale PTH*

*• Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D*

*• Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D*

*• Valoare crescută/la limita superioară a FGF23*

*c.* ***±Istoricul familial de RHF X-linkat şi/sau confirmare genetică (identificarea mutaţiilor genei PHEX)***

*d.* ***Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convenţională*** *(analogi activi de vitamina D şi suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistenţa simptomelor şi semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenţii chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidenţă biochimică de osteomalacie cu creşterea fosfatazei alcaline specific osoase*

*sau*

*d') Intoleranţă la terapia convenţională*

*sau*

*d'') Lipsa de aderenţă la terapia convenţională în condiţiile asigurării unei monitorizări adecvate.*

***Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)***

*a) criterii antropometrice (greutate, înălţime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanţei intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)*

*b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)*

*c) ecografie renală*

*d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigaţii efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru iniţierea terapiei cu burosumab*

*e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore*

*f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecţionate*

*g) dozare FGF23 - în cazuri selecţionate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutaţiei PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienţi de novo fără istoric familial de HXL,*

*h) ortopantomogramă la adulţii cu abcese dentare recente*

***SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)***

***Consideraţii generale***

*Tratamentul trebuie iniţiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit* ***evaluator****.*

*Administrarea pe cale orală a fosfatului şi analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de iniţierea tratamentului. La momentul iniţierii, concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă.*

***Doze***

*Doza iniţială recomandată la adulţi este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.*

*După iniţierea tratamentului cu burosumab, concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni şi ulterior după caz. Concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab.*

*În cazul în care concentraţia serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menţinută aceeaşi doză\*)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menţine fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

***Reducerea dozei***

*În cazul în care concentraţia serică a fosfatului depăşeşte limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentraţia serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentraţiei serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentraţia serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza iniţială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentraţia serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvenţă mai mare decât la interval de 4 săptămâni.*

***PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB***

*Clinic*

*- Aceiaşi parametri cu cei de la iniţiere - la 6 - 12 luni*

*Paraclinic şi explorări complementare*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | 3 luni | 6 luni | Anual |*

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

*|Fosfatemia |****la 14 zile*** *după | | |*

*| |iniţiere şi la | | |*

*| |fiecare modificare a| | |*

*| |dozei; | | |*

*| |****la 4 săptămâni*** *în | | |*

*| |lunile 2 - 3 de | | |*

*| |tratament; | | |*

*| |****la interval de 3*** *|*

*| |****luni*** *după atingerea | | |*

*| |unor doze constante | | |*

*| |de burosumab (doze | | |*

*| |nemodificate timp de| | |*

*| |3 luni succesive) | | |*

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

*|Calcemie |+ | | |*

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

*|Calciurie, fosfaturie, |+ | | |*

*|creatinină urinară, pe | | | |*

*|baza cărora se va | | | |*

*|calcula RFG, respectiv | | | |*

*|raport calciu/creatinină| | | |*

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

*|Fosfatază alcalină |+ | | |*

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

*|PTH |+ | | |*

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

*|1,25 (OH)2 D | |+ | |*

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

*|25OHD | | |+ |*

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

*|****Ecografie renală*** *| | |+ |*

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

*|Consult stomatologic | | |La nevoie |*

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

*|Consult ortopedic | | |+ sau la nevoie |*

*| | | |(dureri articulare/ |*

*| | | |accentuarea |*

*| | | |deformărilor la |*

*| | | |evaluări clinice |*

*| | | |periodice) |*

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

*- Ecografie cardiacă dacă apare HTA*

*- Examen ORL şi audiogramă la nevoie*

***CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB***

*1. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (iniţiere şi monitorizare) cu un medic ortoped de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic.*

*2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:*

*• Normalizare valori fosfor*

*• Normalizare valori fosfatază alcalină*

*• Ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariţia de noi psedofracturi*

*3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului:*

*• Complianţă inadecvată sau*

*• Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei*

***PRESCRIPTORI:***

***După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la iniţierea terapiei)*** *pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menţionate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripţia. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.*

**#M9**

ANEXA 1

***CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF***

*• Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D şi calciu.*

*• Statură mică*

*• Mers cu baza de susţinere largă*

*• Abcesele dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada micii copilării*

**#M9**

ANEXA 2

***CRITERII BIOLOGICE DE RHF***

*• Calcemie normală/low normal*

*• Hipofosfatemie*

*• Rată de reabsorbţie tubulară a fosfatului sub 90%\*)*

*• Valori crescute ale fosfatazei alcaline*

*• Valori normale/uşor crescute ale PTH*

*• Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D*

*• Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenţei în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică*

***Rata de reabsorbţie a fosfatului = 1 - (Ur Ph x PlCr) / (UrCr x PlPh) x 100***

**#M9**

ANEXA 3

***CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulaţiei pumnului şi a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Definiţie grad rahitism radius şi ulnă*** *|*

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

*| 0 | Platou de creştere normal, fără semne de rahitism |*

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

*| 0,5 | Hiperlucenţa marginii metafizei, fără neregularităţi sau|*

*| | deformări |*

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

*| 1 | Platou de creştere lăţit, margine metafizară neregulată,|*

*| | dar fără deformare concavă |*

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

*| 1,5 | Concavitate metafizară parţială sau neregularităţi |*

*| | parţiale ale marginilor metafizare |*

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

*| 2 | Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate |*

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

*| Se însumează punctaj ulnă şi punctaj radius (total maxim = 4 puncte)|*

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

*|* ***Definiţie grad rahitism femur şi tibie*** *|*

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

*| 0 | Platou de creştere normal, fără semne de rahitism |*

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

*| 1 | Hiperlucenţa parţială, marginea netă a metafizei |*

*| | vizibilă |*

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

*| 2 | Hiperlucenţa parţială, dispariţia marginii nete a |*

*| | metafizei |*

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

*| 3 | Hipertransparenţă completă, epifizele apar larg |*

*| | depărtate de metafiza distală |*

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

*| Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai|*

*| puţin de 1/2 din suprafaţa platoului |*

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

*| Scor genunchi = grad femur x factor de multiplicare + grad tibie x |*

*| factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte) |*

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

*Figura 1Lex: Severitatea rahitismului la nivelul articulaţiei pumnului şi a genunchiului*

*Antebraţ*

*Grad*

*Genunchi*

*Grad*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN**

**I. INDICAŢII TERAPEUTICE**

Ataluren este indicat în tratamentul pacienţilor ambulatorii cu vârsta de 2 ani şi peste (>/= 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutaţie de tip nonsens la nivelul genei distrofinei.

Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienţii cu DMD, fără mutaţie nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

**Pacienţilor, părinţilor sau tutorilor legali (în funcţie de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere şi excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului**

**II. CRITERII DE INCLUDERE\*)**

• VÂRSTA: pacienţi cu vârsta >/= 2 ani;

• DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezenţa unei mutaţii nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);

• ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 paşi fără sprijin);

• CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii/părinţii sau tutorii au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

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

\*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienţii peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

• VÂRSTA: sub 2 ani;

• GREUTATEA: sub 12 kg;

• DIAGNOSTIC: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutaţie nonsens (aceştia nu trebuie să primească ataluren);

• Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care şi-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 paşi fără sprijin);

• CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienţi/părinţi, tutori a consimţământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

**IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI**

• Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puţin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

• Capacitate vitală forţată < 30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrelor superioare Brooke. Urmărirea pacienţilor se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienţii trebuie să vină în continuare la cel puţin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;

• Renunţare a pacientului;

• Întrerupere din cauza reacţiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

**V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE**

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineaţa, a doua la prânz şi a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineaţă şi cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz şi cea de seară şi de 12 ore între doza de seară şi prima doză din ziua următoare.

Pacienţii pediatrici cu greutatea corporală >/= 12 kg sunt trataţi conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineaţa, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz şi de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obţinerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informaţiile privind concentraţia (concentraţiile) de substanţă din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obţinerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Semnificaţia coloanei A din tabelul de mai jos este următoarea:

A - Plicuri de 1000 mg.

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

|Interval | Număr de plicuri |

|de |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|greutate | Dimineaţa | Prânz | Seara |

|corporală|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| (kg) |Plicuri|Plicuri| A |Plicuri|Plicuri| A |Plicuri|Plicuri| A |

| |de 125 |de 250 | |de 125 |de 250 | |de 125 |de 250 | |

| |mg |mg | |mg |mg | |mg |mg | |

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

| 12 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

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

| 15 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |

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

| 17 | 20 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |

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

| 21 | 23 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |

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

| 24 | 26 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |

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

| 27 | 31 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |

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

| 32 | 35 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |

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

| 36 | 39 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |

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

| 40 | 44 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 |

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

| 45 | 46 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 |

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

| 47 | 55 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |

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

| 56 | 62 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |

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

| 63 | 69 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 |

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

| 70 | 78 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 |

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

| 79 | 86 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 |

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

| 87 | 93 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 |

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

| 94 |105 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |

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

|106 |111 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |

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

|112 |118 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |

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

|119 |125 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |

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

**Mod de administrare:**

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obţine o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conţinut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puţin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferinţa pacientului. Pacienţii trebuie să ia doza în întregime.

**VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN**

**La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:**

• Rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei;

• Creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;

• Colesterolul total, LDL, HDL şi trigliceridele;

• Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială (anexa 1).

**Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:**

**- Luna a 3-a şi a 9-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;**

**- Luna a 6-a şi a 12-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.**

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fişei clinice de monitorizare (Fişa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;

- la interval de 6 luni:

- creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;

- tensiunea arterială sistolică şi distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare): cu determinarea capacităţii vitale forţate (FVC)

- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

**VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie, cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii şi adulţi.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fişa clinică iniţială (anexa 1)**.

2. Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).

3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienţii cu vârsta mai mare de 18 ani).

4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENŢIUNE - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul şi va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulaţiei timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacţie alergică la medicaţie - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicaţiei - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză şi va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunţa imediat Centrul de Expertiză.

**Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie**

• Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;

• Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;

• Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti - Clinica Neurologie (pentru pacienţii ajunşi la vârsta adultă).

**Dosarul de iniţiere a tratamentului va conţine următoarele documente:**

• datele de identificare (copii după certificat de naştere, carte de identitate);

• referat de justificare, parafat şi semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toţi bolnavii să fie luaţi în evidenţă la nivelul CJAS;

• Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;

• Consimţământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);

• bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutaţie nonsens;

• buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutaţie genetică nonsens, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;

• evaluarea capacităţii de deplasare a pacientului (conform fişei de evaluare iniţială din Programul Naţional DMD - anexa 1 a prezentului protocol);

• greutatea pacientului;

• colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;

• creatinina serică, uree serică şi cistatina C;

• tensiunea arterială sistolică şi diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

ANEXA 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

...................................................................

**Fişa clinică de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**| Nume | |**

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

**| Prenume | |**

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

**| Data naşterii | |**

**| (ZZ/LL/AAAA) | |**

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

**| Data evaluării | |**

**| (ZZ/LL/AAAA) | |**

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

**| Diagnostic | \_ |**

**| | |\_| Distrofie musculară Duchenne (DMD) |**

**| | \_ |**

**| | |\_| Distrofie musculară Becker (DMB) |**

**| | \_ |**

**| | |\_| Distrofie musculară formă intermediară (DMI) |**

**| | \_ |**

**| | |\_| Necunoscut/altele (detaliere)\*) |**

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

**| Adresa | |**

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

**| Telefon, email | |**

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

**| Nume, prenume | |**

**| mama | |**

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

**| Nume, prenume | |**

**| tata | |**

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

**| Fraţi (nume, | |**

**| prenume, vârstă)| |**

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

**| Surori (nume, | |**

**| prenume, vârstă)| |**

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

**| Arbore | |**

**| genealogic | |**

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

**| Antecedente | \_ |**

**| heredocolaterale| |\_| Pozitive (detaliere) |**

**| de boală | \_ |**

**| musculară | |\_| Negative |**

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

**| Antecedente | |**

**| personale | |**

**| fiziologice | |**

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

**| DPM (mers | \_ |**

**| independent, | |\_| Mers independent achiziţionat la vârsta de |**

**| dezvoltare | (luni): ........ |**

**| cognitivă, | \_ |**

**| limbaj, | |\_| Dezvoltare cognitivă în prezent: |**

**| comportament) | \_ \_ |**

**| | |\_| N; |\_| Anormală |**

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

**| | |\_| Limbaj receptiv în prezent: |\_| N; |\_| Anormal|**

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

**| | |\_| Limbaj expresiv în prezent: |\_| N; |\_| Anormal|**

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

**| | |\_| Comportament în prezent: |\_| N; |\_| Anormal |**

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

**| Vârsta la | |**

**| diagnostic | |**

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

**| Instituţia unde | |**

**| a fost | |**

**| diagnosticat | |**

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

\*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment

**ISTORIC ŞI INFORMAŢII CLINICE NECESARE**

- motivul prezentării la medic:

- elementele de debut pot fi:

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

| **Caracteristici clinice** | **DA** | **NU** |

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

| Deficit muscular | | |

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

| Hipertrofie musculară | | |

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

| Mers pe vârfuri | | |

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

| Mialgii/crampe | | |

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

| Mioglobinurie | | |

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

| Disfuncţii cognitive | | |

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

| Întârziere în DPM | | |

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

| CK crescute, asimptomatic | | |

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

| Complicaţii la anestezie | | |

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

| Diagnostic prenatal | | |

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

- status-ul tratamentului cortizonic:

\_

|\_| da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)

\_

|\_| nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut

\_

|\_| niciodată

\_

|\_| necunoscut

- afectare cardiacă

\_

|\_| da, fără alte detalii (de la vârsta de ..........)

\_

|\_| aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .........)

\_

|\_| cardiomiopatie (de la vârsta de .........)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- ventilaţie non-invazivă

\_

|\_| da, tot timpul

\_

|\_| da, parte din timp

\_

|\_| nu

- ventilaţie invazivă

\_

|\_| da, tot timpul

\_

|\_| da, parte din timp

\_

|\_| nu

- primeşte medicaţie cardiacă

\_

|\_| da (detaliere la sfârşitul documentului)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- chirurgia scoliozei

\_

|\_| da (la vârsta de .............)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)

\_

|\_| da (detaliere)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- funcţia motorie cea mai bună în prezent

\_

|\_| poate merge independent în prezent

\_

|\_| nu poate merge fără suport/ajutor

- foloseşte fotoliu rulant în prezent

\_

|\_| nu

\_

|\_| o parte din timp (de la vârsta de .............)

\_

|\_| tot timpul (de la vârsta de ...............)

- este inclus în prezent într-un studiu clinic

\_

|\_| da, în prezent (numele medicamentului ..................)

\_

|\_| nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului ..............)

\_

|\_| niciodată

\_

|\_| necunoscut

**DATE CLINICE ŞI EXAMEN CLINIC GENERAL**

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

| **Caracteristici clinice** | **Valoare** |

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

| Greutate (kg) | |

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

| Înălţime (cm) | |

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

| Perimetru cranian (cm) | |

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

| TA sistolică şi diastolică în stare| |

| de repaus pentru pacienţii care | |

| primesc corticoterapie | |

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

**I. EVALUARE FUNCŢIONALĂ**

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

| **Umeri şi membre superioare (Scala Brooke)** | **DA** | **NU** |

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

| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele | | |

| pe lângă corp, pacientul poate face abducţia | | |

| braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra | | |

| capului | | |

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

| 2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu | | |

| coatele în flexie sau folosind muşchii accesori | | |

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

| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar | | |

| poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |

| (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |

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

| 4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la | | |

| gură un pahar cu apă de 250 ml | | |

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

| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le | | |

| poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l | | |

| ridica de pe masă | | |

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

| 6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate| | |

| folosi în scopuri funcţionale | | |

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

| **Şolduri şi membre inferioare (Scala Vignos)** | | |

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

| 1. Merge şi urcă scările fără ajutor | | |

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

| 2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor | | |

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

| 3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor | | |

| Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |

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

| 4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun | | |

| dar nu poate urca scările | | |

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

| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe | | |

| scaun şi nu poate urca scările | | |

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

| 6. Merge doar cu ajutor | | |

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

| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |

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

| 8. Este imobilizat la pat | | |

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

**II. EVALUARE FUNCŢIONALĂ**

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

| **Manevră (unitate de măsură)** | **Rezultat** |

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

| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |

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

| Aleargă 10 metri (secunde) | |

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

| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) | |

| (secunde) | |

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

| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |

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

| Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star | |

| Ambulatory Assessment\*\*) (scor ..../....) | |

| (anexa 3) | |

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

| Scala pentru Performanţa Membrului Superior pentru | |

| DMD 2.0 (PUL\*\*\*)) (anexa 3) | |

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

\*\*) această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului

\*\*\*) se va efectua numai la pacienţii nonambulatori

**EXAMEN PSIHOLOGIC**

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

| QI\*\*\*) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor) | |

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

| Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), | |

| dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |

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

| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |

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

| Tulburare de învăţare | |

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

| Tulburări de comportament (DA/NU) | |

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

| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |

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

| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

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

\*\*\*) se va menţiona tipul testului efectuat;

**TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)**

**ANALIZE UZUALE**

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

| **Analiza** | **Valoare** | **Analiza** | **Valoare** |

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

| CK | | Cistatina C | |

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

| GOT | | Colesterol total| |

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

| GPT | | LDL colesterol | |

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

| Uree serică | | HDL colesterol | |

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

| Creatinină serică| | Trigliceride | |

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

**TESTE GENETICE**

\_ \_

- ca prim test diagnostic: |\_| DA; |\_| NU

\_ \_

- ca al doilea test diagnostic: |\_| DA; |\_| NU

- ce metodă s-a folosit:

- rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei:

**BIOPSIE MUSCULARĂ**

\_ \_

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): |\_| DA; |\_| NU

\_ \_

- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): |\_| DA; |\_| NU

- muşchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt muşchi)

- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat

- nu s-a efectuat

**REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)**

- imunohistochimie

- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)

- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat

- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:

- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

**EVALUARE CARDIACĂ**

- EKG:

\_

|\_| normal

\_

|\_| anormal (detaliere): ............................

\_

|\_| Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

\_

|\_| normală

\_

|\_| anormală

\_

|\_| fracţia de ejecţie a VS (valoare):

\_

|\_| Data efectuării:

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE**

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare):

\_

|\_| capacitate vitală

\_

|\_| volum expirator forţat: .........%

\_

|\_| Data efectuării:

**EVALUARE RUDE**

**- FRATE/FRAŢI (dacă este cazul):**

\_

|\_| Clinică

\_

|\_| CK

\_

|\_| Genetică

**- SORĂ/SURORI (dacă este cazul)**

\_

|\_| Clinică

\_

|\_| CK

\_

|\_| Genetică

**- MAMA**

\_

|\_| Clinică

\_

|\_| CK

\_

|\_| Genetică

**TRATAMENT CORTICOTERAPIC**

- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: ...............

- Reacţii adverse: ......................

**ALTE TRATAMENTE**

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primeşte tratament:

........................................

\_

|\_| ........................................

**A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Naţional:**

\_ \_

|\_| DA |\_| NU

**A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:**

\_ \_

|\_| DA |\_| NU

**SE RECOMANDĂ:**

**ATALUREN - doza:**

**Medic centru de expertiză:**

**Semnătură, parafă:**

**Data completării Fişei de iniţiere:**

ANEXA 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

...................................................................

Departamentul/Secţia/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie

...................................................................

**Fişa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren**

**Tip evaluare**

**Medic curant [ ] 3 luni, [ ] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ....) ....**

**Centrul de expertiză [ ] 6 luni [ ] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**| Nume | |**

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

**| Prenume | |**

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

**| Data naşterii | |**

**| (ZZ/LL/AAAA) | |**

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

**| Data evaluării | |**

**| (ZZ/LL/AAAA) | |**

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

**| Diagnostic | \_ |**

**| clinic | |\_| Distrofie musculară Duchenne (DMD) |**

**| | \_ |**

**| | |\_| Distrofie musculară Becker (DMB) |**

**| | \_ |**

**| | |\_| Distrofie musculară formă intermediară (DMI) |**

**| | \_ |**

**| | |\_| Necunoscut/altele (detaliere)\*) |**

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

**| Adresa | |**

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

**| Telefon, email | |**

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

**| Nume, prenume | |**

**| mama | |**

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

**| Nume, prenume | |**

**| tata | |**

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

**| Vârsta la | |**

**| diagnostic | |**

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

**| Data iniţierii | |**

**| tratamentului cu| |**

**| Ataluren | |**

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

\*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment

**EXAMEN CLINIC GENERAL** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

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

| **Caracteristici clinice** | **Valoare** |

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

| Greutate (kg) | |

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

| Înălţime (cm) | |

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

| Perimetru cranian (cm) | |

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

| TA sistolică şi diastolică în stare| |

| de repaus pentru pacienţii care | |

| primesc ataluren concomitent cu | |

| corticoterapie | |

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

**INFORMAŢII CLINICE NECESARE** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:

\_

|\_| da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)

\_

|\_| nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut

\_

|\_| niciodată

\_

|\_| necunoscut

- afectare cardiacă

\_

|\_| da, fără alte detalii (de la vârsta de ............)

\_

|\_| aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de ...............)

\_

|\_| cardiomiopatie (de la vârsta de ................)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- ventilaţie non-invazivă

\_

|\_| da, tot timpul

\_

|\_| da, parte din timp

\_

|\_| nu

- ventilaţie invazivă

\_

|\_| da, tot timpul

\_

|\_| da, parte din timp

\_

|\_| nu

- primeşte medicaţie cardiacă

\_

|\_| da (detaliere la sfârşitul documentului)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- chirurgia scoliozei

\_

|\_| da (la vârsta de ..............)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)

\_

|\_| da (detaliere)

\_

|\_| nu

\_

|\_| necunoscut

- funcţia motorie cea mai bună în prezent

\_

|\_| poate merge independent în prezent

\_

|\_| nu poate merge fără suport/ajutor

- foloseşte fotoliu rulant în prezent

\_

|\_| nu

\_

|\_| o parte din timp (de la vârsta de ..............)

\_

|\_| tot timpul (de la vârsta de ....................)

- este inclus în prezent într-un studiu clinic

\_

|\_| da, în prezent (numele medicamentului ..........................)

\_

|\_| nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului ..............)

\_

|\_| niciodată

\_

|\_| necunoscut

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

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

| **Umeri şi membre superioare** | **DA** | **NU** |

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

| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele | | |

| pe lângă corp, pacientul poate face abducţia | | |

| braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra | | |

| capului | | |

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

| 2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu | | |

| coatele în flexie sau folosind muşchii accesori | | |

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

| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar | | |

| poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |

| (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |

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

| 4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la | | |

| gură un pahar cu apă de 250 ml | | |

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

| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le | | |

| poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l | | |

| ridica de pe masă | | |

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

| 6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate| | |

| folosi în scopuri funcţionale | | |

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

| **Şolduri şi membre inferioare** | | |

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

| 1. Merge şi urcă scările fără ajutor | | |

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

| 2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor | | |

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

| 3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor | | |

| Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |

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

| 4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun | | |

| dar nu poate urca scările | | |

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

| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe | | |

| scaun şi nu poate urca scările | | |

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

| 6. Merge doar cu ajutor | | |

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

| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |

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

| 8. Este imobilizat la pat | | |

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

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ** (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

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

| **Manevră (unitate de măsură)** | **Rezultat** |

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

| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |

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

| Aleargă 10 metri (secunde) | |

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

| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) | |

| (secunde) | |

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

| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |

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

| Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star | |

| Ambulatory Assessment\*\*) (scor .../....) | |

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

\*\*) această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului

**EXAMEN PSIHOLOGIC**

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

| QI\*\*\*) (copii > 5 ani, QD (2 - 4 ani) (scor)| |

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

| Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani),| |

| dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |

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

| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |

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

| Tulburare de învăţare | |

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

| Tulburări de comportament (DA/NU) | |

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

| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |

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

| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

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

\*\*\*) se va menţiona tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

**TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar)** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

**ANALIZE UZUALE** (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

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

| **Analiza** | **Valoare** | **Analiza** | **Valoare** |

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

| CK | | Cistatina C | |

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

| GOT | | Colesterol total\*\*\*\*)| |

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

| GPT | | LDL cholesterol\*\*\*\*) | |

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

| Uree serică | | HDL cholesterol\*\*\*\*) | |

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

| Creatinină serică | | Trigliceride\*\*\*\*) | |

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

\*\*\*\*) se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu ataluren

**EVALUARE CARDIACĂ** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:

\_

|\_| normal

\_

|\_| anormal (detaliere): ............................

\_

|\_| Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

\_

|\_| normală

\_

|\_| anormală

\_

|\_| fracţia de ejecţie a VS (valoare):

\_

|\_| Data efectuării:

**Notă:**

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani

- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an

- evaluare cardiacă la apariţia semnelor cardiace (acestea pot fi discrete şi nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate

- pacienţii care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creşterii în greutate şi al riscului de HTA

- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenţie chirurgicală majoră şi intraoperator (EKG)

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcţie de intelect şi cooperare):

\_

|\_| capacitate vitală

\_

|\_| volum expirator forţat: .........%

\_

|\_| Data efectuării:

**TRATAMENT CORTICOTERAPIC**

- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .............................

- Reacţii adverse: ......................

**ALTE TRATAMENTE**

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primeşte tratament:

........................................

\_

|\_| ........................................

**SE RECOMANDĂ:**

**[ ] Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:**

**[ ] Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

**Medic centru de expertiză/secţie/ambulatoriul de specialitate:**

**Semnătură, parafă:**

**Data completării Fişei de monitorizare:**

ANEXA 3

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

| **Evaluarea Ambulatorie North Star** |

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

| Nume: | Data naşterii: |

| | |

| Data: | Examinator: |

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

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

|**Activitate**| **2** | **1** | **0** |**Scor**|

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

|**1. Stă** |Stă vertical, |Stând liniştit, dar|Nu poate sta| |

| |liniştit şi |cu un anumit grad |liniştit sau| |

| |simetric, fără |de compensare (... |independent,| |

| |compensare (cu |pe vârfuri sau cu |are nevoia | |

| |călcâiele plate şi |picioarele abduse |de suport | |

| |picioarele în |sau cu fundul |(chiar | |

| |poziţie neutră) |blocat în afară/ |minim) | |

| |pentru minim 3 |şoldul flectat, | | |

| |secunde |etc.) pentru minim | | |

| | |3 secunde | | |

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

|**2. Merge** |Merge cu rulaj |Mers persistent sau|Pierderea | |

| |plantar sau cu |obişnuit pe |mersului | |

| |picior plat |vârfuri, incapabil |independent | |

| | |să ruleze |- poate | |

| | |consistent |folosi | |

| | | |orteze de | |

| | | |genunchi - | |

| | | |gleznă - | |

| | | |picior sau | |

| | | |merge pe | |

| | | |distanţe | |

| | | |scurte cu | |

| | | |asistenţă | |

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

|**3. Se** |Capabil să se ridice|Cu ajutor din |Incapabil | |

|**ridică de** |în picioare, |partea coapselor/ | | |

|**pe scaun** |păstrând braţele |împins în scaun/ | | |

| |pliate. Poziţia de |întoarcere pe burtă| | |

| |plecare este cu |sau poziţii de | | |

| |şoldul şi genunchii |start modificate | | |

| |la 90°, picioarele |prin lărgirea bazei| | |

| |pe podea/sprijinite | | | |

| |pe o cutie step | | | |

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

|**4. Stă pe** |Capabil să stea |Stă dar fie pentru |Incapabil | |

|**un picior** |vertical în mod |o clipă sau cu | | |

|**- drept** |relaxat (nu fixat) |trunchiul flectat | | |

| |pentru 3 secunde |lateral sau are | | |

| | |nevoie de fixare de| | |

| | |exp. prin aducţia | | |

| | |coapselor sau alt | | |

| | |truc | | |

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

|**5. Stă pe** |Capabil să stea |Stă dar fie pentru |Incapabil | |

|**un picior** |vertical în mod |o clipă sau cu | | |

|**- stâng** |relaxat (nu fixat) |trunchiul flectat | | |

| |pentru 3 secunde |lateral sau are | | |

| | |nevoie de fixare de| | |

| | |exp. prin aducţia | | |

| | |coapselor sau alt | | |

| | |truc | | |

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

|**6. Urcă pe**|Pas în faţă - nu are|Urcă lateral/ |Incapabil | |

|**cutia step**|nevoie de suport |roteşte trunchiul/ | | |

|**- cu** | |circumduce şoldul | | |

|**dreptul** | |sau are nevoie de | | |

| | |susţinere | | |

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

|**7. Coboară**|Cu faţa înainte, |Prin lateral, evită|Incapabil | |

|**de pe** |coboară controlând |coborârea sau are | | |

|**cutia step**|piciorul de sprijin.|nevoie de susţinere| | |

|**- cu** |Nu are nevoie de | | | |

|**dreptul** |susţinere | | | |

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

|**8. Urcă pe**|Pas în faţă - nu are|Urcă lateral/ |Incapabil | |

|**cutia step**|nevoie de suport |roteşte trunchiul/ | | |

|**- cu** | |circumduce şoldul | | |

|**stângul** | |sau are nevoie de | | |

| | |susţinere | | |

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

|**9. Coboară**|Cu faţa înainte, |Prin lateral, evită|Incapabil | |

|**de pe** |coboară controlând |coborârea sau are | | |

|**cutia step**|piciorul de sprijin.|nevoie de susţinere| | |

|**- cu** |Nu are nevoie de | | | |

|**stângul** |susţinere | | | |

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

|**10. Ridică**|În decubit dorsal, |Capul este ridicat,|Incapabil | |

|**capul** |capul trebuie să fie|dar prin flexie | | |

| |ridicat pe linie |laterală sau fără | | |

| |mediană. Bărbia se |flexia gâtului | | |

| |mişcă către piept |(protracţie) | | |

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

|**11. Se** |Începe în decubit |Foloseşte două |Incapabil | |

|**ridică în** |dorsal - poate |braţe/se trage de | | |

|**şezând** |folosi o mână/braţ |picioare sau se | | |

| |pentru a se împinge |întoarce către | | |

| | |podea | | |

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

|**12. Se** |Nu se evidenţiază |Manifestă cel puţin|a) ARE | |

|**ridică de** |manevra Gower |una din |NEVOIE de | |

|**pe podea** | |componentele |ajutorul | |

| | |manevrei Gower |extern al | |

| | |descries - în |obiectelor, | |

| | |special se întoarce|de exp. | |

| | |către podea şi/sau |scaun, | |

| | |foloseşte mâna |perete SAU | |

| | |(mâinile) pe |b) Incapabil| |

| | |picioare | | |

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

|**13. Stă pe**|Stă clar doar pe |Flectează şoldul şi|Incapabil | |

|**călcâie** |călcâie cu ambele |ridică doar | | |

| |picioare în acelaşi |antepiciorul | | |

| |timp (se acceptă să | | | |

| |se mişte câţiva paşi| | | |

| |pentru păstrarea | | | |

| |echilibrului) | | | |

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

|**14. Sare** |Cu ambele picioare |Picioarele unul |Incapabil | |

| |în acelaşi timp, |după altul (evită) | | |

| |părăseşte solul |sau nu realizează | | |

| |simultan |complet | | |

| | |desprinderea cu | | |

| | |ambele picioare în | | |

| | |acelaşi timp | | |

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

|**15. Sare** |Desprinde |Capabil să îndoaie |Incapabil | |

|**pe** |antepiciorul şi |genunchiul şi să | | |

|**piciorul** |călcâiul de pe sol |ridice călcâiul, | | |

|**drept** | |fără desprindere de| | |

| | |la podea | | |

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

|**16. Sare** |Desprinde |Capabil să îndoaie |Incapabil | |

|**pe** |antepiciorul şi |genunchiul şi să | | |

|**piciorul** |călcâiul de pe sol |ridice călcâiul, | | |

|**stâng** | |fără desprindere de| | |

| | |la podea | | |

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

|**17.** |Ambele picioare |"Alergare |Merge | |

|**Aleargă** |părăsesc solul (fără|Duchenne"/mers | | |

|**(10 m)** |faza de dublu |rapid | | |

| |sprijin în timpul | | | |

| |alergării) | | | |

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

| **TOTAL = /34** |

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

**Timpul RFF (de ridicare de la podea): \_\_\_, \_\_\_**

**Timpul de alergare/mers pe 10 m: \_\_\_, \_\_\_**

**Note:**

**Scala pentru Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)**

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

| Nume: | Data testării: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |

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

| **Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt. DMD) - Fişă de lucru**|

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

| **\_ \_** |

| **Braţul preferat (folosit la toate testările): |\_| Drept |\_| Stâng** |

| |

| **Extensia cotului ROM: Drept: Stâng: exp.: complet = 0°** |

| **contractura 10° = -10°** |

| \_ \_ \_ \_ |

| **Supinaţie ROM: Drept:** |\_| Complet |\_| 3/4 |\_| 1/2 |\_| 1/4 |

| \_ \_ \_ \_ |

| **Stâng:** |\_| Complet |\_| 3/4 |\_| 1/2 |\_| 1/4 |

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

| **Itemul de intrare A - începeţi cu A pentru identificarea punctului de** |

| **pornire pentru testele ulterioare. Încercuiţi scorul pentru fiecare item.** |

| **NU INCLUDEŢI ÎN SCORUL TOTAL** |

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

|**Item**|**Descri-** | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |

| |**ere** | | | | | | | |

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

| **A** |**Item de** |Nicio |Poate |Poate |Poate |Poate |Poate |Poate |

| |**intrare** |funcţie|folosi |ridica 1|ridica |ridica |ridica |abduce |

| | |utilă a|mâna |sau 2 |paharul |simultan |simultan |simultan|

| | |mâinii |pentru |mâini la|de |ambele |ambele |ambele |

| | | |a ţine |gură dar|plastic |braţe (la|braţe |braţe, |

| | | |pixul |nu poate|ce |înălţimea|deasupra |într-un |

| | | |sau |ridica |conţine |umărului |capului |cerc |

| | | |pentru |un pahar|o |cu sau |doar prin|complet,|

| | | |a |ce |greutate|fără |îndoirea |cu |

| | | |ridica |conţine |de 200 g|compen- |coatelor |coatele |

| | | |o |o |la gură |sare) |(scurtând|extinse,|

| | | |monedă |greutate|folosind|adică |circum- |până se |

| | | |sau |de 200 g|1 sau 2 |cotul |ferinţa |ating |

| | | |pentru |la gură.|mâini. |îndoit |mişcării/|deasupra|

| | | |a | | |sau în |folosind |capului.|

| | | |conduce| | |extensie.|muşchii | |

| | | |un | | | |accesori)| |

| | | |scaun | | | | | |

| | | |rulant | | | | | |

| | | |elec- | | | | | |

| | | |tric. | | | | | |

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

| **Pentru itemul A:** Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, începeţi cu itemul 1 - |

| pe această pagină |

| Un scor de 1, 2, începeţi cu itemul 7 de pe pagina 2 |

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

| **Nivel înalt: regiunea umărului** |

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

| **Item** | **Descriere** | **0** | **1** | **2** |**Scor**|

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

|**1** |**Abducţia umerilor,** |Incapabil|Poate ridica |Poate abduce | |

|**Scorul** |**ambele braţe** | |simultan ambele|simultan ambele | |

|**de la** |**deasupra capului** | |braţe **deasupra** |braţe, într-un | |

|**Itemul** |"Ridică-ţi braţele | |**capului** doar |cerc complet, cu | |

|**de** |prin lateral | |prin flexia |coatele extinse, | |

|**intrare**|deasupra capului - | |coatelor (**cu** |până se ating | |

|**de mai** |încearcă să menţii | |compensare) |deasupra capului.| |

|**sus** |coatele întinse" | | | | |

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

|**2** |**Ridică ambele braţe**|Incapabil|Poate ridica |Poate ridica | |

| |**la înălţimea** | |ambele braţe la|ambele coate la | |

| |**umărului (coatele** | |înălţimea |înălţimea | |

| |**la înălţimea** | |umărului, fie |umărului fără | |

| |**umărului)** | |una câte una, |compensare | |

| |"Ridică-ţi braţele | |fie cu coatele | | |

| |la nivelul | |îndoite (**cu** | | |

| |umerilor" | |**compensare**) | | |

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

|**3** |**Flexia umărului la** |Incapabil|Capabil, **cu** |Capabil, **fără** | |

| |**înălţimea umărului** | |compensare |**compensare** | |

| |(fără greutăţi) | | | | |

| |"Întinde mâna şi | | | | |

| |atinge mâna mea" | | | | |

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

|**4** |**Flexia umărului la** |Incapabil|Capabil să |Capabil sa ridice| |

| |**înălţimea umărului** | |ridice |greutatea de | |

| |**cu o greutate de** | |greutatea de |500 g **fără** | |

| |**500 g** | |500 g **cu** |**compensare** | |

| |"Întinde-ţi mâna | |**compensare** | | |

| |şi atinge mâna mea"| | | | |

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

ANEXA 4

**FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAŢIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD)**

**privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a) ..........................., cu CI/BI ................................ pacient/părinte/tutore legal al copilului .............................. cu **CNP** ................................ diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către ................................. privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conţine substanţa activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentraţii, fiecare conţinând 125 mg, 250 mg şi 1000 mg de substanţă activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale şi propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcţia musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienţilor cu vârste de 2 ani şi peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariţia unei anomalii a unei proteine din muşchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcţionarea adecvată a muşchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcţionale şi ajută la funcţionarea corespunzătoare a muşchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacţii adverse după ce ia Translarna:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greaţă, vărsături. Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, ameţeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipaţie, diaree, flatulenţă, regurgitaţie, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupţii cutanate, dureri de braţe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvenţă anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): creşteri ale concentraţiilor de lipide din sânge, creşteri ale rezultatelor testelor funcţiei renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienţi.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomicină prin injecţie intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acţiune al altor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecţie. Acestea pot afecta funcţia renală a copilului.

Spuneţi medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteţi în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],

- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice şi/sau al infecţiei cu HIV,

- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,

- benzilpenicilină prescris pentru infecţii severe,

- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,

- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,

- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,

- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian

- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis

- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului

- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esenţială la adulţi

- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei

- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor

- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor

- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor

- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei

- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor

- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2

- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna şi medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale. Medicul va analiza concentraţiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul şi trigliceridele) şi funcţia renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Translarna, am obligaţia de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni şi apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză Duchenne, şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutaţie non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceştia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - aşa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi în REGULAMENTUL de organizare şi funcţionare a Comisiei de Experţi a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului naţional de boli rare.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacităţii de deplasare - menţinută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

**Sunt de acord să respect condiţiile de includere în Sub-Programul Naţional de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea iniţierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).**

**Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi asistenta medicală privind modul de administrare.**

Data: Pacient

Semnătura:

Părinte/Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant: Medic coordonator Centru de Expertiză:

Semnătura: Semnătura

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 220, cod (M09AX07): DCI NUSINERSENUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

**II. INDICAŢII TERAPEUTICE**

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

**III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în tratarea pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale al tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii

**A. Pacienţi cu AMS Tip I**

**a. Obiectivele tratamentului**

Îmbunătăţirea funcţiei motorii şi/sau menţinerea funcţiei motorii precum şi ameliorarea funcţiei respiratorii care implică o îmbunătăţire funcţională relevantă (evitarea necesităţii ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente) şi creşterea duratei de supravieţuire şi calităţii vieţii copilului.

**b. Criterii de iniţiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;

- existenţa a cel puţin 2 copii ale genei SMN2;

- pacienţi cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situaţia în care pacientul a avut tratament cu nusinersen şi acesta a fost întrerupt iar, după 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutăţire semnificativă a funcţiei motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a rămas eligibil (nu are criterii de excludere şi nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) tratamentul poate fi reintrodus.

**B. Pacienţi cu AMS Tip II şi Tip III**

**a. Obiectivele tratamentului**

Ameliorarea relevantă a funcţiei motorii şi respiratorii care implică îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

**b. Criterii de iniţiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleţie homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1

- existenţa a cel puţin 2 copii a genei SMN2;

- pacienţi simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;

- Scor </= 54 puncte la măsurarea funcţiei motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienţi care au primit tratament cu nusinersen, însă s-a decis întreruperea acestuia, iar la 8 luni de la oprirea tratamentului se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE, dar pacientul a rămas eligibil (nu are criterii de excludere şi nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) acesta poate fi reintrodus.

**Notă:** Se consideră că pacienţii cu un scor HFMSE al funcţiei motorii peste 54 puncte nu necesită tratament şi vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situaţia în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

**C. Pacienţi cu AMS presimptomatici:**

**a. Obiectivele tratamentului**

Realizarea achiziţiilor motorii (susţinerea capului, achiziţia poziţiei şezânde fără sprijin şi a mersului independent), evitarea necesităţii suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.

**b. Criterii de iniţiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,

- fără simptome clinice,

- existenţa a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienţii cu 4 copii SMN2 vor fi evaluaţi la fiecare 3 - 6 luni şi trataţi la apariţia primelor semne clinice

**V. CRITERII DE EXCLUDERE**

**A. Pacienţi cu AMS Tip I**

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în oricare din următoarele situaţii:

- pacienţi fără confirmare genetică a bolii AMS,

- pacienţi cu mai puţin de 2 copii SMN2,

- pacienţi cu AMS tip 0,

- pacienţi care necesită ventilaţie asistată invazivă permanentă (> 16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),

- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,

- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui şunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

**B. Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III**

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situaţii:

- pacienţi care necesită ventilaţie asistate invazivă permanentă (> 16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),

- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,

- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui şunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

- boala în stadii foarte avansate cu scor > 47 pe scala funcţională Egen care nu au beneficiu clinic şi nu ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului (pacienţi cu activitate funcţională minimă care necesită asistenţă pentru toate activităţile vieţii cotidiene, cu traheostomie, etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obţinerii unui beneficiu clinic relevant şi nu se consideră că ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului.

**VI. TRATAMENT**

**a. Doze şi algoritm de administrare**

Tratamentul cu nusinersen trebuie iniţiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluţie injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 şi 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreţinere la fiecare 120 de zile.

În situaţiile de forţă majoră (catastrofe naturale, război, epidemii, etc.) sau alte situaţii excepţionale, ţinând cont de bunele practici medicale şi siguranţa pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări şi 14 zile (până la maxim 30 de zile) după a 4-a administrare (date care se regăsesc în FORMULARUL PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NUSINERSENUM),

- administrările se pot face mai devreme cu maximum 4 zile (perioadă între administrări minim 10 zile) pentru perioada de iniţiere (între dozele 1 - 3), maximum 7 zile (între dozele 3 şi 4) şi maximum 30 de zile (perioadă între administrări minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,

- în situaţiile de mai sus la următoarea administrare pacientul reia calendarul lui prestabilit de injectare, astfel dacă a venit cu 30 de zile înainte de 4 luni injectarea următoare se va face la 4 luni +30 zile, dacă a venit cu o întârziere de 30 zile următoarea injectare se va face după 3 luni.

**b. Mod de administrare**

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncţie lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecţie intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecţia nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecţie sau inflamaţie. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluţie injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

**Măsuri speciale:**

- poate fi necesară sedarea, în funcţie de starea clinică a pacientului;

- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienţii cu vârsta mai mică şi la pacienţii cu scolioză;

- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +/- culturi.

- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea şi administrarea nusinersen conform instrucţiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

**Notă:** Pacienţii trataţi cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declaraţiei de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie).

**VII. CRITERII DE EVALUARE ŞI MONITORIZARE**

**A. Pacienţi cu AMS Tip I**

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (anexa 1).

**1. Date generale:**

- data apariţiei simptomelor,

- data diagnosticului,

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii

- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),

- respiraţie paradoxală DA/NU,

- scolioză: DA/NU,

- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie

- kinetoterapie: DA/NU

- fizioterapie respiratorie: DA/NU

- utilizare cough-assist: DA/NU

- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă complete,

- teste de coagulare: INR, TTPa,

- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,

- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinuria,

- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (anexa 2)

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (anexa 2)

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (anexa 2)

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă,

- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori),

- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori).

**B. Pacienţi cu AMS tip II sau III**

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienţii vor fi monitorizaţi pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (anexa 1).

**1. Date generale:**

- data apariţiei simptomelor,

- data diagnosticului,

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii

- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),

- scolioză: DA/NU,

- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie

- kinetoterapie: DA/NU

- fizioterapie respiratorie: DA/NU

- utilizare cough-assist: DA/NU

- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă

- teste de coagulare: INR, TTPa

- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina

- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie

- ASTRUP, proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice

- numărul de ore petrecute în scaunul rulant

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2 (anexa 2)

- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (anexa 2)

- distanţa exprimată în metri obţinută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (anexa 2)

- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (anexa 2)

- numărul de puncte aferente Scalei Funcţionale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (anexa 2)

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

- spirometria (> 4 ani): FVC şi FEV1

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;

- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori)

- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

**C. Pacienţi cu AMS presimptomatici**

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (anexa 1)

**1. Date generale:**

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii,

- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),

- examen clinic general şi neurologic

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie

- fizioterapie respiratorie: da/nu

- ventilaţie asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv

- ventilaţie mecanică: Da/Nu

Notă: date important de menţionat în evoluţia pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă

- teste de coagulare: INR, TTPa

- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina

- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie.

- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (anexa 2);

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (anexa 2)

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (anexa 2)

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

- suport ventilator: da/nu

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;

- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori)

- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

**VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.**

**A. Pacienţi cu AMS Tip I**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

2) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.

4) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră)

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul

6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la iniţierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situaţiile următoare:

**a. apare o scădere a funcţiei motorii** (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.

- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continuă sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către profesionişti în sănătate cu experienţă în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuţi).

**b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcţiei motorii** (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secţiunea 2). La aceştia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătăţire a scorului pe Scala HINE secţiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI-a doze) se va decide oprirea tratamentului.

Notă: Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutăţire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului. În cazul ameliorării, se continuă tratamentul şi se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcţiei motorii faţă de evaluarea anterioară.

**B. Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Nu se produce o îmbunătăţire de cel puţin > 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creştere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creştere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcţie de rezultatele obţinute după încă o nouă administrare şi o nouă evaluare la 4 luni.

3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare parţială faţă de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.

4) După 2 ani de la iniţierea tratamentului nu se obţine niciun progres funcţional. În cazul în care apare o înrăutăţire semnificativă a situaţiei motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;

5) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.

6) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

7) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.

9) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră)

10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.

**C. Pacienţii cu AMS presimptomatici**

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului;

4) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră);

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.

**IX. PRESCRIPTORI**

Tratamentul trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialităţile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unităţi sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condiţiile de asepsie/antisepsie şi unde există echipele multidisciplinare necesare şi specializate în îngrijirea pacienţilor cu AMS.

Injectarea intratecală se va face de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

ANEXA 1

**FIŞĂ EVALUARE INIŢIALĂ**

**AMIOTROFIE SPINALĂ**

**Data:**

**Nume:**

**Prenume:**

**CNP:**

**Tip AMS:**

**1. Date generale:**

**Data apariţiei simptomelor:**

**Data diagnosticului:**

**Diagnostic genetic:**

- deleţie homozigotă/mutaţie heterozigotă compusă gena SMNI

- număr copii SMN2

**Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii:**

**Date antropometrice:** G = L = IMC =

Temperatura:

FR:

AV: TA:

**Curbele de creştere (WHO)**

- ascendentă/staţionară/descendentă

**Respiraţie paradoxală:**

- DA/NU

**Scolioză**

- DA/NU

- unghi Cobb:

**Intervenţie chirurgicală pentru scolioză:**

- DA/NU

- DATA

- INSTITUŢIA

**Retracţii musculare:**

- DA/NU

- Localizare

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

**Modul de alimentaţie:**

- oral

- sondă nasogastrică

- gastrostomă

**Fizioterapie respiratorie:**

- DA/NU

**Kinetoterapie**

- DA/NU

- Nr. zile/săptămână

**Dispositive ortotice**

- Da/nu

- Descriere

**Utilizare cough-assist:**

- DA/NU

**Ventilaţie asistată:**

- DA/NU

- cu caracter non-invaziv/invaziv

- diurnă/nocturnă

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă completă

- teste de coagulare: INR, TTPa

- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina

- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie

- ASTRUP

- proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)

• mers

- DA/NU

- independent/dispozitive mecanice (ortotice)

• numărul de ore petrecute în scaunul rulant

• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2

• numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)

• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

• numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiunea a 2-a (EK 2)

• distanţa obţinută în metri la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT)

• numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

• numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:

• spirometria (> 4 ani):

- FVC:

- FEV1:

**c . Alte criterii:**

• numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:

• necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

• necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

**FIŞA EVALUARE FOLLOW-UP**

**AMIOTROFIE SPINALĂ**

**Data:**

**Nume**

**Prenume**

**CNP:**

**Tip AMS:**

**Număr injectare:**

**Reacţii adverse:**

- **DA/NU**

- **Descriere**

**1 . Date generale:**

**Data apariţiei simptomelor:**

**Data diagnosticului:**

**Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii:**

**Date antropometrice:** G = L = IMC =

Temperatura:

FR:

AV: TA:

**Curbele de creştere (WHO)**

- ascendentă/staţionară/descendentă

**Respiraţie paradoxală:**

- DA/NU

**Scolioză**

- DA/UN

- unghi Cobb:

**Intervenţie chirurgicală pentru scolioză:**

- DA/NU

- DATA

- INSTITUŢIA

**Retracţii musculare:**

- DA/NU

- Localizare

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

**Modul de alimentaţie:**

- oral

- sondă nasogastrică

- gastrostomă

**Fizioterapie respiratorie:**

- DA/NU

**Kinetoterapie**

- DA/NU

- Nr. zile/săptămână

**Dispositive ortotice**

- Da/nu

- Descriere

**Utilizare cough-assist:**

- DA/NU

**Ventilaţie asistată:**

- DA/NU

- cu caracter non-invaziv/invaziv

- diurnă/nocturnă

**3. Teste de laborator:**

- Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă completă

- teste de coagulare: INR, TTPa

- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina

- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinuria

- ASTRUP

- proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)

• mers

- DA/NU

- independent/dispozitive mecanice (ortotice)

• numărul de ore petrecute în scaunul rulant

• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2

• numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)

• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

• numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiunea a 2-a (EK 2)

• distanţa obţinută în metri la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT)

• numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

• numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:

• spirometria (> 4 ani):

- FVC:

- FEV1

**c . Alte criterii:**

• numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:

• necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

• necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

ANEXA 2

**Scală dezvoltare motorie pe etape (WHO)**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**| Descriere | Da până în| Niciodată| Da, dar a|**

**| | prezent | | pierdut-o|**

**| | (vârsta - | | (vârsta -|**

**| | an, luna) | | an, luna)|**

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

| Susţine capul | | | |

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

| Se rostogoleşte | | | |

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

| Stă în şezut independent | | | |

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

| Se târăşte | | | |

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

| Menţine ortostatismul cu ajutor | | | |

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

| Menţine ortostatismul independent | | | |

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

| Merge cu ajutor | | | |

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

| Merge independent | | | |

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

**SCALA CHOP INTEND**

Nume: Diagnostic:

RM: Vârsta gestaţională:

Data examinării: Ora examinării: Timpul de la ultima masă:

Data naşterii: Starea de \_ \_

sănătate actuală: IACRS |\_| Sonda nazogastrică |\_|

\_

BIPAP |\_|

SHR/zi \_\_\_\_ SHR fără BIPAP la testare \_\_\_\_\_\_\_

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

| **Punct** | **Poziţie** | **Procedura de**| **Răspuns** | |**Scor**| |

| | | **testare** | **evaluat** | | | |

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

| **1** |Decubit |Observat pe |Mişcarea anti-| **4**|**Stg.**|Partea|

|Mişcarea |dorsal |parcursul |gravitaţională| | |cea |

|spontană | |testului |a umărului | | |mai |

|(extremitatea| | |(coatele | | |bună: |

|superioară) | |Poate elibera|desprinse de | | | |

| | |membrul sau |suprafaţa de | | | |

| | |poate stimula|contact) | | | |

| | |copilul |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |pentru a |Mişcare anti- | **3**|**Dr.** | |

| | |obţine |gravitaţională| | | |

| | |răspunsul |activă (mâna | | |Stare:|

| | | |şi antebraţul | | | |

| | | |desprinse de | | | |

| | | |suprafaţa de | | | |

| | | |contact) | | | |

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

| | | |Mişcarea | **2**| | |

| | | |articulaţiei | | | |

| | | |pumnului | | | |

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

| | | |Mişcarea | **1**| | |

| | | |degetelor | | | |

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

| | | |Nicio mişcare | **0**| | |

| | | |a membrelor | | | |

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

| **2** |Decubit |Observat pe |Mişcarea anti-| **4**|**Stg.**|Partea|

|Mişcarea |dorsal |parcursul |gravitaţională| | |cea |

|spontană | |testului |a şoldului | | |mai |

|(extremitatea| | |(picioarele şi| | |bună: |

|inferioară) | |Poate elibera|genunchii | | | |

| | |membrul sau |desprinşi de | | | |

| | |poate stimula|suprafaţa de | | | |

| | |copilul |contact) | |**Dr.** | |

| | |pentru a |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |obţine |Mişcarea anti-| **3**| | |

| | |răspunsul |gravitaţională| | |Stare:|

| | | |de adducţie a | | | |

| | | |şoldului/ | | | |

| | | |rotaţie | | | |

| | | |internă | | | |

| | | |(genunchii | | | |

| | | |desprinşi de | | | |

| | | |suprafaţa de | | | |

| | | |contact) | | | |

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

| | | |Mişcare activă| **2**| | |

| | | |a genunchilor | | | |

| | | |cu eliminarea | | | |

| | | |gravitaţiei | | | |

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

| | | |Mişcarea | **1**| | |

| | | |gleznelor | | | |

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

| | | |Nicio mişcare | **0**| | |

| | | |a membrelor | | | |

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

| **3** |Decubit |Forţa de |Menţine | **4**|**Stg.**|Partea|

|Strângerea cu|dorsal |strângere: |strângerea cu | | |cea |

|mâna | |puneţi |mâna, cu | | |mai |

| | |degetul în |umărul | | |bună: |

| | |palmă şi |desprins de | | | |

| | |ridicaţi până|pat | | | |

| | |când umărul |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_|**Dr.** | |

| | |se desprinde |Menţine | **3**| | |

| | |de pe |strângerea, cu| | | |

| | |suprafaţă; |cotul desprins| | | |

| | |observaţi |de pat (umerii| | |Stare:|

| | |când copilul |pe suprafaţă) | | | |

| | |slăbeşte |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |strângerea. |Menţine | **2**| | |

| | |Puteţi folosi|strângerea, cu| | | |

| | |jucării cu |antebraţul | | | |

| | |diametru |desprins de pe| | | |

| | |asemănător |suprafaţă | | | |

| | |pentru copiii|(cotul | | | |

| | |mai mari. |susţinut pe | | | |

| | | |suprafaţă) | | | |

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

| | | |Menţine | **1**| | |

| | | |strângerea | | | |

| | | |doar fără | | | |

| | | |tracţiune | | | |

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

| | | |Nu poate | **0**| | |

| | | |menţine | | | |

| | | |strângerea | | | |

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

| **4** |Decubit |Stimularea |Revine de la | **4**|**Stg.**|Partea|

|Capul în |dorsal, |vizuală este |rotaţia maximă| |**>** |cea |

|poziţie |capul pe |oferită cu |pe linie | |**Dr.** |mai |

|mediană cu |linie |ajutorul unei|mediană. | | |bună: |

|stimulare |mediană |jucării. |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

|vizuală\*) | |Dacă capul |Întoarce capul| **3**| | |

| | |este menţinut|parţial până | | | |

| | |pe linie |la linia | |**Dr.** | |

| | |mediană timp |mediană | |**>** | |

| | |de 5 secunde:|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_|**Stg.**| |

| | |Pozitionaţi |Menţine | **2**| | |

| | |capul în |poziţia | | |Stare:|

| | |rotaţie |mediană pentru| | | |

| | |maximă şi |5 sec. sau mai| | | |

| | |aplicaţi |mult | | | |

| | |stimulul |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |vizual pentru|Menţine | **1**| | |

| | |a încuraja |poziţia | | | |

| | |întoarcerea |mediană mai | | | |

| | |capului pe |puţin de 5 | | | |

| | |median. |secunde | | | |

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

| | | |Capul cade în | **0**| | |

| | | |lateral, nu | | | |

| | | |încearcă să | | | |

| | | |revină pe | | | |

| | | |median. | | | |

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

| **5** |Decubit |Coapsele |Menţine | **4**|**Stg.**|Partea|

|Adductorii |dorsal, |flectate şi |genunchii | | |cea |

|şoldului |fără scutec|adduse. |desprinşi de | | |mai |

| | |Picioarele |pe suprafaţa | | |bună: |

| | |depărtate la |patului > 5 | | | |

| | |nivelul |sec sau ridică| | | |

| | |şoldurilor, |picioarele de | |**Dr.** | |

| | |coapsele |pe suprafaţă. | | | |

| | |paralele, |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |genunchii |Menţine | **2**| | |

| | |uşor |genunchii | | |Stare:|

| | |depărtaţi. |desprinşi de | | | |

| | | |pe suprafaţa | | | |

| | | |patului între | | | |

| | | |1 - 5 sec. | | | |

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

| | | |Nicio | **0**| | |

| | | |încercare de a| | | |

| | | |menţine | | | |

| | | |genunchii | | | |

| | | |desprinşi de | | | |

| | | |pe suprafaţă | | | |

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

| **6** |Decubit |1. Apucaţi |Când este | **4**|**La** |Partea|

|Rotirea: |dorsal |partea |aplicată | |**Stg.**|cea |

|provocată de |(braţele |inferioară a |tracţiunea la | | |mai |

|la picioare\*)|lateral), |coapsei |sfârşitul | | |bună: |

| |menţineţi |copilului, |manevrei, se | | | |

| |partea |flectaţi |roteşte pe | |**La** | |

| |testată |şoldul şi |burtă cu | |**Dr.** | |

| |deasupra, |genunchiul şi|redresarea | | | |

| |rotiţi |aduceţi peste|laterală a | | | |

| |dinspre |linia |capului. | | | |

| |partea |mediană, |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| |Stare:|

| |testată. |aducând |Se roteşte | **3**| | |

| | |pelvisul |lateral până | | | |

| | |vertical, |pe burtă fără | | | |

| | |menţineţi |redresarea | | | |

| | |tracţiunea şi|laterală a | | | |

| | |opriţi-vă în |capului, | | | |

| | |această |eliberând | | | |

| | |poziţie. |braţul | | | |

| | |2. Dacă |încărcat de | | | |

| | |copilul se |greutate | | | |

| | |rostogoleşte,|pentru a | | | |

| | |aplicaţi |finaliza | | | |

| | |tracţiune pe |rostogolirea. | | | |

| | |diagonală la |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |45° şi |Pelvisul, | **2**| | |

| | |opriţi-vă |trunchiul şi | | | |

| | |pentru a |braţul se | | | |

| | |permite |ridică de pe | | | |

| | |copilului să |suprafaţă, | | | |

| | |încerce să |capul se | | | |

| | |deroteze |roteşte spre | | | |

| | |corpul. |lateral, | | | |

| | | |braţul vine în| | | |

| | | |faţa corpului | | | |

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

| | | |Pelvisul, | **1**| | |

| | | |trunchiul şi | | | |

| | | |braţul se | | | |

| | | |ridică de pe | | | |

| | | |suprafaţă, | | | |

| | | |capul se | | | |

| | | |întoarce | | | |

| | | |lateral. | | | |

| | | |Braţul rămâne | | | |

| | | |în spatele | | | |

| | | |trunchiului | | | |

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

| | | |Pelvisul este | **0**| | |

| | | |ridicat pasiv | | | |

| | | |de pe | | | |

| | | |suprafaţa de | | | |

| | | |sprijin | | | |

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

| **7** |Decubit |1. Tineţi |Se roteşte pe | **4**|**La** |Partea|

|Rotirea: |dorsal |copilul de |burtă cu | |**Stg.**|cea |

|provocată de |(braţele |cot, |redresarea | | |mai |

|la braţe\*) |lateral), |mişcaţi-l |laterală a | | |bună: |

| |menţineţi |spre umărul |capului. | | | |

| |partea |opus, |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |testată |menţineţi |Se roteşte | **3**| | |

| |deasupra, |tracţiunea |lateral până | |**La** | |

| |rotiţi |asupra |pe burtă fără | |**Dr.** | |

| |dinspre |membrului şi |redresarea | | | |

| |partea |opriţi-vă cu |laterală a | | |Stare:|

| |testată. |umerii |capului; | | | |

| | |vertical, |trebuie să | | | |

| | |permiteţi |elibereze | | | |

| | |copilului să |complet braţul| | | |

| | |deroteze. |încărcat de | | | |

| | |2. Dacă |greutate | | | |

| | |pelvisul |pentru a | | | |

| | |ajunge la |finaliza | | | |

| | |vertical, |rostogolirea. | | | |

| | |continuaţi să|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |aplicaţi |Se roteşte | **2**| | |

| | |tracţiune. |spre lateral, | | | |

| | | |piciorul vine | | | |

| | | |în adducţie, | | | |

| | | |aducând | | | |

| | | |pelvisul | | | |

| | | |vertical. | | | |

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

| | | |Capul se | **1**| | |

| | | |întoarce spre | | | |

| | | |lateral, | | | |

| | | |umărul şi | | | |

| | | |trunchiul se | | | |

| | | |ridică de pe | | | |

| | | |suprafaţa de | | | |

| | | |sprijin. | | | |

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

| | | |Capul se | **0**| | |

| | | |întoarce spre | | | |

| | | |lateral; | | | |

| | | |corpul rămâne | | | |

| | | |moale sau | | | |

| | | |umărul se | | | |

| | | |ridică pasiv. | | | |

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

| **Punct** | **Poziţie** | **Procedura de**| **Răspuns** | |**Scor**| |

| | | **testare** | **evaluat** | | | |

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

| **8** |Decubit |Prezentaţi |Ridică mâna de| **4**|**Stg.**|Partea|

|Flexia |lateral, |rapid o |pe suprafaţă | | |cea |

|umărului şi a|braţul de |jucărie la |cu mişcarea | | |mai |

|cotului şi |sus |lungimea |anti- | | |bună: |

|abducţia |sprijinit |braţului în |gravitaţională| | | |

|orizontală. |pe corp, |dreptul |a braţului | |**Dr.** | |

| |extensie |umărului (se |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |umăr şi |aplică |Capabil să | **3**| | |

| |flexie cot |stimularea şi|flecteze | | | |

| |de 30° |se observă |umărul la 45°,| | | |

| |(fixaţi |mişcarea |fără mişcare | | |Stare:|

| |braţul de |spontană) |anti- | | | |

| |jos dacă e | |gravitaţională| | | |

| |necesar) | |a braţului. | | | |

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

| | | |Flexează cotul| **2**| | |

| | | |după ce braţul| | | |

| | | |cade de pe | | | |

| | | |corp. | | | |

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

| | | |Capabil să | **1**| | |

| | | |ridice braţul | | | |

| | | |de pe corp. | | | |

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

| | | |Nicio | **0**| | |

| | | |încercare | | | |

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

| **9** |Şezând în |Oferiţi |Abduce sau | **4**|**Stg.**|Partea|

|Flexia |poală sau |stimulul pe |flexează | | |cea |

|umărului şi a|pe o |linie mediană|umărul la 60° | | |mai |

|cotului |suprafaţă, |şi la nivelul|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| |bună: |

| |cu sprijin |umărului, la |Abduce sau | **3**| | |

| |la cap şi |lungimea |flexează | |**Dr.** | |

| |trunchi |braţului (se |umărul la 30° | | | |

| |(20° |aplică |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |reclinaţie)|stimularea şi|Orice flexie | **2**| | |

| | |se observă |sau abducţie a| | |Stare:|

| | |mişcarea |umărului | | | |

| | |spontană) |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | | |Flexează doar | **1**| | |

| | | |cotul | | | |

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

| | | |Nicio | **0**| | |

| | | |încercare de a| | | |

| | | |ridica braţul | | | |

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

| **10** |Şezând în |Gâdilaţi |Extinde | **4**|**Stg.**| |

|Extensia |poală sau |suprafaţa |genunchiul > | | | |

|genunchiului |la marginea|plantară a |45° | | | |

| |suprafeţei,|piciorului |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |cu sprijin |sau ciupiţi |Extinde | **2**| | |

| |la cap şi |uşor degetul |genunchiul | |**Dr.** | |

| |trunchi |mare |între 15° - | | | |

| |(20° re- | |45° | | | |

| |clinaţie), | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |coapsele | |Orice extensie| **1**| | |

| |paralele cu| |vizibilă a | | | |

| |solul | |genunchiului | | | |

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

| | | |Nicio extensie| **0**| | |

| | | |vizibilă a | | | |

| | | |genunchiului | | | |

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

| **11** |Ţineţi |Strângeţi |Flexia | **4**|**Stg.**| |

|Flexia |copilul |piciorul sau |şoldului sau | | | |

|şoldului şi |sprij. de |ciupiţi uşor |genunchiului >| | | |

|dorsiflexia |corpul dvs.|degetul mare |30° | | | |

|piciorului |cu | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_|**Dr.** | |

| |picioarele | |Orice flexie | **3**| | |

| |libere, cu | |de şold sau | | | |

| |faţa spre | |genunchi | | | |

| |exterior. | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |Susţineţi | |Doar | **2**| | |

| |copilul la | |dorsiflexia | | | |

| |niv. | |gleznei | | | |

| |abdomen, cu| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |capul | |Nicio mişcare | **0**| | |

| |aşezat | |activă a | | | |

| |între | |şoldului, | | | |

| |braţul dvs.| |genunchiului | | | |

| |şi torace | |sau gleznei | | | |

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

| **12** |Şezând cu |Puneţi |Ridică capul | **4**| | |

|Controlul |sprijin la |copilul în |vertical din | | | |

|capului\*) |umeri şi |şezând rotund|flexie şi îl | | | |

| |trunchiul |cu capul |întoarce stg. | | | |

| |drept |drept şi |- dr. | | | |

| | |suport dat la|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |nivelul |Menţine capul | **3**| | |

| | |umerilor (în |drept > 15 | | | |

| | |faţă şi în |sec. | | | |

| | |spate) |(oscilaţii cap| | | |

| | |(puteţi amâna|= scor 2) | | | |

| | |scorul 1 şi 4|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |până la |Menţine capul | **2**| | |

| | |finalul |pe median > 5 | | | |

| | |testului) |sec. cu capul | | | |

| | | |înclinat până | | | |

| | | |la 30° în | | | |

| | | |flexie sau | | | |

| | | |extensie | | | |

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

| | | |Ridică sau | **1**| | |

| | | |roteşte capul | | | |

| | | |activ, din | | | |

| | | |flexie, de 2 | | | |

| | | |ori în 15 sec.| | | |

| | | |(nu luaţi în | | | |

| | | |considerare | | | |

| | | |dacă mişcarea | | | |

| | | |se face odată | | | |

| | | |cu respiraţia)| | | |

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

| | | |Niciun | **0**| | |

| | | |răspuns, capul| | | |

| | | |atârnă. | | | |

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

| **13** |Decubit |Răspunsul la |Flexează cotul| **4**|**Stg.**| |

|Flexia |dorsal |tracţiune: |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

|cotului. | |trageţi |Contracţie | **2**| | |

|Eval. cu item| |copilul în |vizibilă a | | | |

|14 | |şezând cu |bicepsului, | |**Dr.** | |

| | |extensia |fără flexia | | | |

| | |braţelor la |cotului | | | |

| | |un unghi de |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |45°, până în |Nicio | **0**| | |

| | |punctul în |contracţie | | | |

| | |care capul |vizibilă | | | |

| | |aproape se | | | | |

| | |ridică de pe | | | | |

| | |suprafaţă | | | | |

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

| **14** |Decubit |Răspunsul la |Ridică capul | **4**| | |

|Flexia |dorsal |tracţiune: |de pe pat | | | |

|gâtului. | |ţineţi în |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

|Evaluaţi cu | |poziţie |Contracţia | **2**| | |

|item 13 | |mediană |vizibilă a | | | |

| | |articulaţia |muşchiului SCM| | | |

| | |pumnului, la |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |nivel |Nicio | **0**| | |

| | |proximal, |contracţie | | | |

| | |umărul la |musculară | | | |

| | |45°, până în | | | | |

| | |punctul în | | | | |

| | |care capul | | | | |

| | |aproape se | | | | |

| | |ridică de pe | | | | |

| | |suprafaţă | | | | |

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

| **15** |Suspensie |Stimulaţi |Extinde capul | **4**| | |

|Extensia |ventrală: |de-a lungul |în plan | | | |

|capului/ |cu faţa în |coloanei |orizontal sau | | | |

|gâtului |jos, ţinut |vertebrale, |deasupra | | | |

|(Landau) |cu o mână |de la gât |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |la nivelul |până la |Extinde capul | **2**| | |

| |abdomenului|sacru. Când |parţial, dar | | | |

| |superior |axul coronal |nu în plan | | | |

| | |al capului e |orizontal | | | |

| | |paralel cu |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |suprafaţa |Nu face | **0**| | |

| | |patului = 0° |extensia | | | |

| | |(orizontal) |capului | | | |

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

| **16** |Suspensie |Stimulaţi |Mişcă pelvisul| **4**|**Stg.**| |

|Încurbarea |ventrală: |para- |către partea | | | |

|spinal |cu faţa în |vertebralii |stimulată | | | |

|(Galant) |jos, ţinut |toracolombari|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| |cu o mână |pe dreapta şi|Contracţii | **2**| | |

| |la nivelul |apoi pe |musculare | |**Dr.** | |

| |abdomenului|stânga sau |paravertebrale| | | |

| |superior |gâdilaţi |vizibile | | | |

| | |abdomenul sau|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_| | |

| | |piciorul sau |Niciun răspuns| **0**| | |

| | |înclinaţi | | | | |

| | |copilul cu | | | | |

| | |includerea | | | | |

| | |reflexului | | | | |

| | |Galant. | | | | |

| | |Pentru copii | | | | |

| | |de peste 10 | | | | |

| | |kg genunchii | | | | |

| | |şi capul pot | | | | |

| | |fi atinse. | | | | |

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

| **Scor total, cel mai bun scor înregistrat pe fiecare parte pentru** |

| **fiecare item (maxim 64 de puncte):** |

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

\*) Adaptat după Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.

**Contracturi**

\_ \_

Stg. |\_| Dr. |\_| Flexia genunchiului

\_ \_

Stg. |\_| Dr. |\_| Flexia plantară a gleznei (Genunchiul se extinde < 20 de grade)

\_ \_ \_ \_

Stg. |\_| Dr. |\_| Mişcarea de adducţie a şoldului Stg. |\_| Dr. |\_| Contractura BIT

(Notaţi dacă piciorul nu se poate roti şi adduce pentru a atinge suprafaţa în poziţie de decubit dorsal)

\_ \_

Stg. |\_| Dr. |\_| Elongarea umărului

\_ \_

Stg. |\_| Dr. |\_| Flexia cotului

\_ \_

Stg. |\_| Dr. |\_| Rotaţia gâtului

\_ \_

Stg. |\_| Dr. |\_| Flexia laterală a gâtului

\_ \_

|\_| Plagiocefalie |\_| Curbatura fixă a coloanei vertebrale

**Evaluarea stării comportamentale** (Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984):

Starea 1 Somn profund

Starea 2 Somn uşor

Starea 3 Somnoros sau semi-adormit

Starea 4 Alert, cu privirea vie

Starea 5 Ochii deschişi, activ

Starea 6 Plâns

**HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION**

**(HINE) - SECŢIUNEA 2 - ETAPELE MOTORII**

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

| | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** |**SCOR**|

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

|**Controlul** |Incapabil |Balansează |Tot timpul | | | |

|**capului** |să menţină| |menţinut în| | | |

| |capul în | |poziţie | | | |

| |poziţie | |vertical | | | |

| |verticală | | | | | |

| |(normal |(normal la 4|(normal la | | | |

| |< 3 luni) |luni) |5 luni) | | | |

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

|**Şezând** |Nu poate |Stă cu |Se sprijină|Stă stabil |Pivotează | |

| |sta în |sprijin la | | |(se | |

| |şezând |şold | | |roteşte) | |

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

| | | (\_) | (\_) | (\_) | | (\_) | |

| | | /\_/ | / | |\_/ | \/ \\_/ | |

| | | \/\_\_\_ | /\_\\_\_ | |\_\_| | \\_/ | |

| | | \ | | | \/ \/ | |

| | |(normal la |(normal la |(normal la |(normal | |

| | |4 luni) |6 luni) |7 - 8 luni)|la 9 luni)| |

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

|**Prinderea** |Nu prinde |Foloseşte |Index şi |Prinderea | | |

|**voluntară** | |toată mâna |police, dar|pensă | | |

| | | |cu prindere| | | |

| | | |imatură | | | |

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

|**Abilitatea** |Nu loveşte|Loveşte |Loveşte în |Atinge |Atinge | |

|**de a lovi** |cu |orizontal, |sus |piciorul |degetele | |

|**cu** |picioarele|fără a |(vertical) | |de la | |

|**picioarele** | |ridica | | |picioare | |

|**(în decubit**| |picioarele | | \_ | \_ | |

|**dorsal)** | | | \_ \_ | | | /\ | |

| | | | \_ \ / / | \_ | \ | \_ | \ | |

| | | |(\_)/\_\_\\_\ | (\_)\_/\_\_\_\ |(\_)\_|\_\_\ | |

| | | | | | | |

| | | |(normal la |(normal la |(normal la| |

| | | |3 luni) |4 - 5 luni)|5 - 6 | |

| | | | | |luni) | |

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

|**Rostogolire**|Nu se |Se |De pe burtă|De pe spate| | |

| |rostogo- |rostogoleşte|pe spate |pe burtă | | |

| |leşte |pe o parte | | | | |

| | |(normal la |(normal la |(normal la | | |

| | |4 luni) |6 luni) |6 luni) | | |

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

|**Târâre** |Nu ridică |Pe coate |Pe mâna |Târâre |Târâre pe | |

| |capul | |întinsă |plată pe |mâini şi | |

| | | | |abdomen |genunchi | |

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

| | |(\_)\_\_\_ \_ | (\_) |(\_)\_\_ | (\_)\_\_\_ | |

| | | \_| \\_/ | /\\_\_\_ | \_/ /\_ | \_/ |\_ | |

| | | | | | | | | |

| | |(normal la |(normal la |(normal la |(normal la| |

| | |3 luni) |4 luni) |8 luni) |10 luni) | |

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

|**Ortostatism**|Nu îşi |Susţine |Stă cu |Stă fără | | |

| |susţine |greutatea |sprijin |ajutor | | |

| |greutatea |(normal la |(normal la |(normal la | | |

| | |4 luni) |7 luni) |12 luni) | | |

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

|**Mers** | |Ţopăie/sare |Merge |Merge | | |

| | | |lateral |independent| | |

| | | |(merge | | | |

| | | |ţinându-se)| | | |

| | |(normal la |(normal la |(normal la | | |

| | |6 luni) | 12 luni) |15 luni) | | |

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

Scor total: ....../26

**SCALA HAMMERSMITH EXTINSĂ (HFMSE)**

Nume:

Data naşterii:

Data evaluării:

Timpul pt. completarea testului:

Data chirurgiei spinale:

Evaluator:

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

Încercuiţi cel mai mare nivel de mobilitate independentă

LDC = limitat de contracture

Nici unul - Se roteşte - Se târăşte pe fese - Se târăşte/Merge în

patru labe - Merge cu cârje/cadru/cadru cu roţi - Merge cu OGGP/

OGP - Merge independent

Comentariu: .......................................................

..........................................

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

| **Test** |**Instrucţiuni**| **2** | **1** | **0** |**LDC**|**S**| **Comentarii** |

| | | | | | |**=**| **S = scor** |

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

|**1. Poziţia**|a. Poţi sta |Poate sta în|Are nevoie |Are nevoie | | |b. **Elementul 1**|

|**şezândă pe**|în şezut pe |şezut fără a|să se |să se | | |Postura |

|**suport/** |masa de |se sprijini |sprijine pe |sprijine pe | | |predominantă a|

|**scaun.** |tratament/ |pe mâini 3 |o mână |ambele mâini| | |coloanei |

|Poate fi |scaun, fără |secunde sau |pentru a-şi |pentru a-şi | | |vertebrale |

|la |să te |peste |menţine |menţine | | |c. \_ \_ |

|marginea |sprijini pe | |echilibrul |echilibrul | | |d.(\_) (\_) |

|suportului|mâini, până | |timp de 3 |Nu poate sta| | |e. \ \_ /\_ |

|sau pe |număr la 3? | |secunde |în şezut | | |f. )\ (\ |

|suport/ |(Fără | | | | | |g. /\_\_ \\_\_ |

|podea. |sprijin la | | | | | |h. \ \ |

|Notaţi cel|spate/labele| | | | | | |

|mai bun |picioarelor | | | | | |i. Postura |

|rezultat |+/- sprijin)| | | | | |predominantă a|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_|picioarelor |

|**2. Poziţie**|Poţi sta în |Poate să |Poate să |Poate să | | | \_ \_ |

|**şezândă cu**|şezut pe |şadă pe |şadă pe |şadă cu | | |j.(\_) (\_) |

|**picioarele**|podea/masa |podea/masa |podea/masa |picioarele | | | |/\_ |/\_ |

|**întinse** |de |de tratament|de tratament|întinse | | | |\_\_ |\_\_ |

|Picioarele|tratament, |cu |cu |sprijinindu-| | | /\_\_ \ |

|întinse = |fără să te |picioarele |picioarele |se pe ambele| | |k. \_ |

|genunchii |sprijini pe |drepte fără |drepte |mâini timp | | | (\_) |

|pot fi |mâini, cu |a se |sprijinindu-|de 3 secunde| | | |/\_ |

|flexaţi, |picioarele |sprijini pe |se într-o |Sau nu poate| | | |\_\_ |

|rotulele |drepte, până|mâini timp |mână timp de|să şadă cu | | |l. | |

|îndreptate|număr la 3? |de 3 secunde|3 secunde |picioarele | | |m. |

|în sus, | | | |întinse | | |n. |

|gleznele | | | | | | |Încercuiţi |

|depărtate | | | | | | |postura |

|la < 10 cm| | | | | | |predominantă a|

|între ele | | | | | | |coloanei |

| | | | | | | |vertebrale şi |

| | | | | | | |cea a |

| | | | | | | |picioarelor |

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

|**3. O mână** |Poţi duce o |Poate să |Poate duce |Nu-şi poate | | |Dr./Stg. |

|**pe cap în** |mână pe cap |ducă o mână |mâna pe cap |duce mâna la| | | |

|**poziţie** |fără să îţi |pe cap. |doar dacă |cap nici | | | |

|**şezândă** |îndoi gâtul?|Capul şi |îşi flexează|dacă | | | |

|Mâinile | |trunchiul |capul |foloseşte | | | |

|trebuie să| |rămân | |mişcări ale | | | |

|atingă | |stabile | |capului şi | | | |

|capul | | | |trunchiului | | | |

|deasupra | | | | | | | |

|nivelului | | | | | | | |

|urechilor | | | | | | | |

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

|**4. Două** |Poţi duce |Poate pune |Poate pune |Nu poate | | | |

|**mâini pe** |ambele mâini|ambele mâini|mâinile pe |pune ambele | | | |

|**cap în** |pe cap în |pe cap, |cap, dar |mâini pe cap| | | |

|**poziţie** |acelaşi timp|braţele nu |numai prin | | | | |

|**şezândă** |fără să-ţi |ating |flexie a | | | | |

|Mâinile |îndoi gâtul?|părţile |capului sau | | | | |

|trebuie să| |laterale. |prin | | | | |

|atingă | |Capul şi |înclinare | | | | |

|capul | |trunchiul |laterală sau| | | | |

|deasupra | |rămân |prin | | | | |

|nivelului | |stabile |mişcarea de | | | | |

|urechilor | | |căţărare a | | | | |

| | | |mâinilor în | | | | |

| | | |sus sau prin| | | | |

| | | |punerea lor | | | | |

| | | |pe rând | | | | |

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

|**5. Rotire** |Te poţi roti|Poate să |Poate să |Nu poate să | | |Umerii |

|**din** |pe o parte |facă o |facă o |facă o | | |perpendiculari|

|**decubit** |în ambele |jumătate de |jumătate de |jumătate de | | |pe podea. |

|**dorsal în** |direcţii? |rotire din |rotire doar |rotire în | | |Trunchiul şi |

|**decubit** |Încearcă să |decubit |în partea |nicio parte | | |şoldurile |

|**lateral** |nu-ţi |dorsal în |dreaptă sau | | | |aliniate la |

| |foloseşti |ambele părţi|în cea | | | |corp |

| |mâinile | |stângă | | | | |

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

| **Test** |**Instrucţiuni**| **2** | **1** | **0** |**LDC**|**S**| **Comentarii** |

| | | | | | |**=**| |

| | | | | | | | **S = scor** |

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

|**6. Rotire** |Te poţi roti|Se întoarce |Se întoarce |Nu se poate | | | |

|**din** |de pe burtă |în poziţie |în poziţie |întoarce în | | | |

|**decubit** |pe spate în |de decubit |de decubit |decubit | | | |

|**ventral în**|ambele |dorsal cu |dorsal |dorsal | | | |

|**decubit** |direcţii? |braţele |folosindu-şi| | | | |

|**dorsal** | |libere spre |braţele | | | | |

|**spre** | |dreapta |pentru a se | | | | |

|**dreapta** | | |împinge/ | | | | |

| | | |trage | | | | |

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

|**7. Rotire** | |Se întoarce |Se întoarce |Nu se poate | | | |

|**din** | |în poziţie |în decubit |întoarce în | | | |

|**decubit** | |de decubit |dorsal |decubit | | | |

|**ventral în**| |dorsal cu |folosindu-şi|dorsal | | | |

|**decubit** | |braţele |braţele | | | | |

|**dorsal** | |libere spre |pentru a se | | | | |

|**spre** | |stânga |împinge/ | | | | |

|**stânga** | | |trage | | | | |

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

|**8. Rotire** |Te poţi roti|Se întoarce |Se întoarce |Nu se poate | | | |

|**din** |de pe spate |în poziţie |în poziţie |întoarce în | | | |

|**decubit** |pe faţă în |de decubit |de decubit |decubit | | | |

|**dorsal în** |ambele |ventral cu |ventral |ventral | | | |

|**decubit** |direcţii? |braţele |împingând/ | | | | |

|**ventral** | |libere spre |trăgându-se | | | | |

|**spre** | |dreapta |în braţe | | | | |

|**dreapta** | | | | | | | |

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

|**9. Rotire** | |Se întoarce |Se întoarce |Nu se poate | | | |

|**din** | |în poziţie |în poziţie |întoarce în | | | |

|**decubit** | |de decubit |de decubit |decubit | | | |

|**dorsal în** | |ventral cu |ventral |ventral | | | |

|**decubit** | |braţele |împingând/ | | | | |

|**ventral** | |libere spre |trăgându-se | | | | |

|**spre** | |stânga |în braţe | | | | |

|**stânga** | | | | | | | |

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

|**10. Din** |Te poţi |Se poate |Se poate |Nu poate sau| | | |

|**poziţie** |întinde în |întinde în |întinde prin|cade | | | |

|**şezândă în**|mod |culcat în |cădere în | | | | |

|**poziţie** |controlat |mod |faţă şi | | | | |

|**întinsă** |din poziţie |controlat, |rotire către| | | | |

| |şezândă? |prin lateral|lateral | | | | |

| | |sau | | | | | |

| | |folosindu-se| | | | | |

| | |de haine | | | | | |

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

|**11.** |Te poţi |Poate să se |Menţine |Nu poate | | | |

|**Sprijinire**|sprijini pe |sprijine pe |poziţia când| | | | |

|**pe** |antebraţe şi|coate, cu |este aşezat,| | | | |

|**antebraţe** |să rămâi aşa|capul |timp de 3 | | | | |

| |până număr |ridicat, |secunde | | | | |

| |la 3? |timp de 3 | | | | | |

| | |secunde | | | | | |

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

|**12.** |Îţi poţi |Poate să-şi |Îşi ridică |Nu poate | | | |

|**Ridicarea** |ridica |ridice capul|capul cu | | | | |

|**capului** |capul, |în decubit |braţele | | | | |

|**din** |ţinând |ventral, cu |poziţionate | | | | |

|**decubit** |braţele în |braţele jos |înainte, | | | | |

|**ventral** |lateral, |pe lângă |timp de 3 | | | | |

| |până număr |corp, timp |secunde | | | | |

| |la 3? |de 3 secunde| | | | | |

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

|**13.** |Te poţi |Poate să |Poate să |Nu poate | | | |

|**Sprijinire**|sprijini cu |sprijine pe |sprijine pe | | | | |

|**pe braţele**|braţele |braţele |braţele | | | | |

|**întinse** |întinse până|întinse, cu |întinse, | | | | |

| |număr la 3? |capul |dacă este | | | | |

| | |ridicat, |poziţionat, | | | | |

| | |timp de 3 |timp de 3 | | | | |

| | |secunde |secunde | | | | |

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

|**14. De la** |Poţi trece |Poate, cu |Se întoarce |Nu poate | | | |

|**poziţia** |din poziţia |redresare |în decubit | | | | |

|**întinsă în**|întinsă în |prin lateral|ventral sau | | | | |

|**poziţia** |poziţia | |către podea | | | | |

|**şezândă** |şezândă fără| | | | | | |

| |să te | | | | | | |

| |răsuceşti pe| | | | | | |

| |burtă? | | | | | | |

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

|**15. Statul**|Te poţi |Poate sta în|Menţine |Nu poate | | | |

|**în patru** |aşeza pe |patru labe -|poziţia când| | | | |

|**labe** |mâini şi |capul sus |este aşezat,| | | | |

| |genunchi cu |timp de 3 |timp de 3 | | | | |

| |capul sus şi|secunde |secunde | | | | |

| |să stai aşa | | | | | | |

| |până număr | | | | | | |

| |la 3? | | | | | | |

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

|**16.** |Te poţi |Poate să se |Mişcă toate |Nu poate | | | |

|**Deplasare** |deplasa în |deplaseze în|cele patru | | | | |

|**în patru** |faţă în |patru labe |membre o | | | | |

|**labe** |patru labe? |în faţă - |singură dată| | | | |

| | |mişcă toate | | | | | |

| | |cele patru | | | | | |

| | |membre de | | | | | |

| | |două sau mai| | | | | |

| | |multe ori | | | | | |

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

| **Test** |**Instrucţiuni**| **2** | **1** | **0** |**LDC**|**S**| **Comentarii** |

| | | | | | |**=**| **S = scor** |

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

|**17.** |Îţi poţi |În decubit |Capul este |Nu poate | | | |

|**Ridicarea** |ridica capul|dorsal, |ridicat, dar| | | | |

|**capului** |şi să te |capul |prin flexie | | | | |

|**din** |uiţi la |trebuie să |laterală sau| | | | |

|**decubit** |degetele de |se ridice pe|fără flexia | | | | |

|**dorsal** |la picioare |linia |gâtului. | | | | |

| |cu braţele |mediană. |Menţine | | | | |

| |încrucişate |Bărbia se |poziţia timp| | | | |

| |până număr |deplasează |de 3 secunde| | | | |

| |la 3? |către piept.| | | | | |

| | |Menţine | | | | | |

| | |poziţia timp| | | | | |

| | |de 3 secunde| | | | | |

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

|**18.** |Poţi sta în |Poate sta în|Poate sta în|Poate sta | | | |

|**Poziţia în**|picioare |picioare |picioare cu |sprijinindu-| | | |

|**picioare** |sprijinindu-|sprijinindu-|sprijin |se pe mână, | | | |

|**cu sprijin**|te cu o mână|se cu o mână|minim la |având nevoie| | | |

| |până număr |timp de 3 |nivelul |şi de | | | |

| |la 3? |secunde |trunchiului |sprijin | | | |

| | | |(nu al |suplimentar | | | |

| | | |şoldului) |la nivel | | | |

| | | |timp de 3 |genunchiu- | | | |

| | | |secunde |lui/ | | | |

| | | | |şoldului, | | | |

| | | | |timp de 3 | | | |

| | | | |secunde | | | |

| | | | |Sau nu poate| | | |

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

|**19.** |Poţi sta în |Poate sta în|Stă în |Stă în | | | |

|**Poziţia în**|picioare |picioare în |picioare în |picioare | | | |

|**picioare** |fără a te |mod |mod |doar scurt | | | |

|**fără** |sprijini de |independent |independent |timp (mai | | | |

|**sprijin** |nimic până |peste 3 |timp de 3 |puţin de 3 | | | |

| |număr la 3? |secunde |secunde |secunde) | | | |

| | | | |Sau nu poate| | | |

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

|**20. Păşire**|Poţi merge |Poate face |Poate face |Nu poate | | | |

| |fără niciun |peste 4 paşi|2 - 4 paşi | | | | |

| |ajutor sau |fără ajutor |fără ajutor | | | | |

| |aparat de | | | | | | |

| |susţinere? | | | | | | |

| |Arată-mi! | | | | | | |

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

|**21. Flexia**|Îţi poţi |Se obţine |Iniţiază |Nu poate | | | |

|**şoldului** |aduce |flexia |flexia | | | | |

|**drept în** |genunchiul |completă a |şoldului | | | | |

|**decubit** |drept la |şoldului |drept şi a | | | | |

|**dorsal** |piept? | |genunchiului| | | | |

| | | |(peste 10% | | | | |

| | | |din rangul | | | | |

| | | |de mişcare | | | | |

| | | |disponibil) | | | | |

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

|**22. Flexia**|Îţi poţi |Se obţine |Iniţiază |Nu poate | | | |

|**şoldului** |aduce |flexia |flexia | | | | |

|**stâng în** |genunchiul |completă a |şoldului | | | | |

|**decubit** |stâng la |şoldului |stâng şi a | | | | |

|**dorsal** |piept? | |genunchiului| | | | |

| | | |(peste 10% | | | | |

| | | |din rangul | | | | |

| | | |de mişcare | | | | |

| | | |disponibil) | | | | |

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

|**23. Din** |Îţi poţi |Utilizează |Menţine |Nu poate | | | |

|**poziţie** |ridica |braţele |stândul pe | | | | |

|**înaltă pe** |genunchiul |pentru |un genunchi,| | | | |

|**genunchi,** |stâng astfel|tranziţie, |sprijinindu-| | | | |

|**în poziţia**|încât laba |braţele sunt|se pe un | | | | |

|**de stat pe**|piciorului |libere cât |braţ timp de| | | | |

|**genunchiul**|să stea |stă într-un |10 secunde | | | | |

|**drept** |lipită de |singur | | | | | |

| |sol, fără |genunchi | | | | | |

| |a-ţi folosi |timp de 10 | | | | | |

| |braţele, şi |secunde | | | | | |

| |să rămâi aşa| | | | | | |

| |până număr | | | | | | |

| |la 10? | | | | | | |

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

|**24. Din** |Îţi poţi |Utilizează |Menţine |Nu poate | | | |

|**poziţie** |ridica |braţele |stândul pe | | | | |

|**înaltă pe** |genunchiul |pentru |un genunchi | | | | |

|**genunchi,** |drept astfel|tranziţie, |sprijinindu-| | | | |

|**în poziţia**|încât laba |braţele sunt|se pe un | | | | |

|**de stat pe**|piciorului |libere cât |braţ timp de| | | | |

|**genunchiul**|să stea |stă într-un |10 secunde | | | | |

|**stâng** |lipită de |singur | | | | | |

| |sol, fără |genunchi | | | | | |

| |a-ţi folosi |timp de 10 | | | | | |

| |braţele, şi |secunde | | | | | |

| |să rămâi aşa| | | | | | |

| |până număr | | | | | | |

| |la 10? | | | | | | |

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

| **Test** |**Instrucţiuni**| **2** | **1** | **0** |**LDC**|**S**| **Comentarii** |

| | | | | | |**=**| **S = scor** |

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

|**25. Din** |Te poţi |Poate, fără |Poate |Nu poate | | | |

|**poziţie** |ridica în |ajutorul |transfera | | | | |

|**înaltă pe** |picioare din|braţelor |greutatea de| | | | |

|**genunchi,** |această | |la nivelul | | | | |

|**în poziţia**|poziţie, | |ambilor | | | | |

|**în** |pornind cu | |genunchi (cu| | | | |

|**picioare,** |piciorul | |sau fără | | | | |

|**pornind cu**|stâng, fără | |sprijin în | | | | |

|**piciorul** |a te folosi | |braţe) | | | | |

|**stâng** |de mâini? | | | | | | |

| |Poate | | | | | | |

| |necesita | | | | | | |

| |demonstraţie| | | | | | |

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

|**26. Din** |Te poţi |Poate, fără |Poate |Nu poate | | | |

|**poziţie** |ridica în |ajutorul |îndepărta | | | | |

|**înaltă pe** |picioare din|braţelor |greutatea de| | | | |

|**genunchi** |această | |la nivelul | | | | |

|**în poziţia**|poziţie, | |ambilor | | | | |

|**în** |pornind cu | |genunchi (cu| | | | |

|**picioare,** |piciorul | |sau fără | | | | |

|**pornind cu**|drept, fără | |sprijin în | | | | |

|**piciorul** |a te folosi | |braţe) | | | | |

|**drept** |de mâini? | | | | | | |

| |Poate | | | | | | |

| |necesita | | | | | | |

| |demonstraţie| | | | | | |

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

|**27. Din** |Te poţi |Poate să se |Se aşază pe |Nu poate | | | |

|**poziţia în**|aşeza pe |aşeze fără a|podea dar | | | | |

|**picioare** |podea, în |folosi |îşi | | | | |

|**în poziţia**|mod |braţele şi |foloseşte | | | | |

|**şezândă** |controlat? |fără a se |braţele sau | | | | |

| |Încearcă să |prăbuşi |se | | | | |

| |nu-ţi | |prăbuşeşte | | | | |

| |foloseşti | | | | | | |

| |braţele! | | | | | | |

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

|**28.** |Te poţi |Efectuează |Iniţiază |Nu poate | | | |

|**Ghemuire** |ghemui? |ghemuirea |ghemuirea |iniţia | | | |

| |Imaginează- |fără |(peste 10%),| | | | |

| |ţi că te |ajutorul |foloseşte | | | | |

| |aşezi pe un |braţelor |sprijinul pe| | | | |

| |scaun foarte|(flexează |braţe | | | | |

| |jos |şoldurile şi| | | | | |

| | |genunchii la| | | | | |

| | |cel puţin | | | | | |

| | |90°) | | | | | |

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

|**29. Salt** |Poţi sări |Sare cel |Sare între 5|Nu poate | | | |

|**în faţă** |cât mai |puţin 30 cm,|şi 27,5 cm, |sări cu | | | |

|**30 cm** |mult, cu |cu ambele |cu ambele |ambele | | | |

| |ambele |picioare |picioare |picioare | | | |

| |picioare, de|simultan |simultan |simultan | | | |

| |la această | | | | | | |

| |linie până | | | | | | |

| |la cealaltă?| | | | | | |

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

|**30.** |Poţi urca pe|Urcă 4 |Urcă 2 - 4 |Nu poate | | | |

|**Urcarea** |trepte? Te |trepte |trepte, |urca 2 | | | |

|**treptelor** |poţi folosi |folosind |folosind o |trepte | | | |

|**folosind** |de o |balustrada |balustradă, |folosind o | | | |

|**balustrada**|balustradă |şi păşind |în orice mod|balustradă | | | |

| | |alternativ |de a păşi | | | | |

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

|**31.** |Poţi coborî |Coboară 4 |Coboară 2 - |Nu poate | | | |

|**Coborârea** |pe trepte? |trepte |4 trepte, |coborî 2 | | | |

|**treptelor** |Te poţi |folosind |folosind o |trepte | | | |

|**folosind** |folosi de o |balustrada |balustradă, |folosind o | | | |

|**balustrada**|balustradă |şi păşind |în orice mod|balustradă | | | |

| | |alternativ |de a păşi | | | | |

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

|**32.** |Poţi urca pe|Urcă 4 |Urcă 2 - 4 |Nu poate | | | |

|**Urcarea** |trepte? |trepte cu |trepte, cu |urca 2 | | | |

|**treptelor** |Încearcă să |braţele |braţele |trepte cu | | | |

|**fără a** |nu te |libere şi |libere, în |braţele | | | |

|**folosi** |foloseşti de|păşind |orice mod de|libere | | | |

|**balustrada**|balustradă |alternativ |a păşi | | | | |

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

|**33.** |Poţi coborî |Coboară 4 |Coboară 2 - |Nu poate | | | |

|**Coborârea** |pe trepte? |trepte cu |4 trepte, cu|coborî 2 | | | |

|**treptelor** |Încearcă să |braţele |braţele |trepte cu | | | |

|**fără a** |nu te |libere şi |libere, în |braţele | | | |

|**folosi** |foloseşti de|păşind |orice mod de|libere | | | |

|**balustrada**|balustradă |alternativ |a păşi | | | | |

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

|**SCOR** | |**Rezultate de**|**Rezultate de**|**Rezultate de**|**TO-**|

| | |**2 =** |**1 =** |**0 =** |**TAL**|

| | | | | |**=** |

| | | | | |**/66**|

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

**TESTUL DE MERS 6 MINUTE (6MWT)**

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

| Subiect: | Data testului (zz/ll/aa): \_ \_/\_ \_ /\_ \_ |

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

| Evaluator: |

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

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

| Lista de verificare pre-test: | Da| Nu|Nu se |

| | | |aplică|

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

| | \_ | \_ | |

| 1. Pacientul poartă încălţăminte adecvată? ||\_|||\_|| |

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

| 2. Pacientul nu poartă nicio orteză deasupra | \_ | \_ | |

| gleznei? ||\_|||\_|| |

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

| | \_ | \_ | |

| 3. Subiectul s-a odihnit timp de 10 minute? ||\_|||\_|| |

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

| | \_ | \_ | |

| 4. KT a demonstrat mersul? ||\_|||\_|| |

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

| 5. Asistentul "urmăritor" este considerat | \_ | \_ | |

| competent de către KT? ||\_|||\_|| |

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

| 6. A fost oferită oportunitatea de a merge la | \_ | \_ | |

| baie? ||\_|||\_|| |

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

| Răspunsurile 1 - 6 trebuie să fie da pentru a | \_ | \_ | |

| continua cu 6MWT ||\_|||\_|| |

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

| Care este locaţia testului? | |

| Locaţie = | |

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

| | \_ | \_ | \_ |

| Este aceeaşi locaţie ca la testele anterioare?||\_|||\_|| |\_| |

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

| Care este suprafaţa podelei? | |

| Suprafaţa podelei = | |

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

| Pacientul poartă talonete adăugate în pantofi?| \_ | \_ | |

| Descrieţi ||\_|||\_|| |

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

| Tipul inserţiei = | |

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

| Aceasta este o repetare a testului pentru că | \_ | \_ | |

| primul test a fost nevalid? ||\_|||\_|| |

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

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

|**Nr.**|**Distanţa**|**Timpul**| |**Nr.**|**Distanţa**|**Timpul**| **DETALII DESPRE CĂDERE** |

| | **(M)** |**(m:ss)**| | | **(M)** |**(m:ss)**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | | | | | |**Timpul** |**Timpul** |

| | | | | | | | |**căderii**|**revenirii**|

| | | | | | | | |**(m:ss)** |**(m:ss)** |

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

| **0**| 0 | 0:00 | | **20**| 500 | \_:\_\_ |**Căderea A**| \_:\_\_ | \_:\_\_ |

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

| **1**| 25 | \_:\_\_ | | **21**| 525 | \_:\_\_ |**Căderea B**| \_:\_\_ | \_:\_\_ |

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

| **2**| 50 | \_:\_\_ | | **22**| 550 | \_:\_\_ |**Căderea C**| \_:\_\_ | \_:\_\_ |

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

| **3**| 75 | \_:\_\_ | | **23**| 575 | \_:\_\_ |**Căderea D**| \_:\_\_ | \_:\_\_ |

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

| **4**| 100 | \_:\_\_ | | **24**| 600 | \_:\_\_ |**Pacientul**| \_ \_ |

| | | | | | | |**a căzut** | |\_| Da |\_| Nu |

|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|**în timpul**| |

| **5**| 125 | \_:\_\_ | | **25**| 625 | \_:\_\_ |**testului?**| |

| | | | | | | |**Dacă da,** | |

|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|**vă rog să**| |

| **6**| 150 | \_:\_\_ | | **26**| 650 | \_:\_\_ |**furnizaţi**| |

| | | | | | | |**detalii** | |

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

| **7**| 175 | \_:\_\_ | | **27**| 675 | \_:\_\_ |**tabelul** | |

| | | | | | | |**de mai** | |

| | | | | | | |**sus.** | |

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

| **8**| 200 | \_:\_\_ | | **28**| 700 | \_:\_\_ |NOTIŢE: |

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

| **9**| 225 | \_:\_\_ | | **29**| 725 | \_:\_\_ | |

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

| **10**| 250 | \_:\_\_ | | **30**| 750 | \_:\_\_ | |

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

| **11**| 275 | \_:\_\_ | | **31**| 775 | \_:\_\_ | |

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

| **12**| 300 | \_:\_\_ | | **32**| 800 | \_:\_\_ | |

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

| **13**| 325 | \_:\_\_ | | **33**| 825 | \_:\_\_ | |

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

| **14**| 350 | \_:\_\_ | | **34**| 850 | \_:\_\_ | |

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

| **15**| 375 | \_:\_\_ | | **35**| 875 | \_:\_\_ | |

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

| **16**| 400 | \_:\_\_ | | **36**| 900 | \_:\_\_ | |

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

| **17**| 425 | \_:\_\_ | |**FIN**| \_\_\_ | \_:\_\_ | |

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

| **18**| 450 | \_:\_\_ | | | | | |

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

| **19**| 475 | \_:\_\_ | | | | | |

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

**MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU AMS**

**(RULM)**

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

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

| **Data evaluării:** |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| | **Ora începerii (HH:MM):** |

| Z Z L L A A A A | |

| | \_\_:\_\_ format 24 ore |

| **Braţul preferat:** | |

| \_ \_ \_ | |

| |\_| Drept |\_| Stâng |\_| Ambidextru | **Numele pacientului:** |

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

| \_ \_ | |

| **Contractura cot drept:** |\_| Da |\_| Nu | |

| \_ \_ | **Numele evaluatorului:** |

| **Contractura cot stâng:** |\_| Da |\_| Nu | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

| \_ \_ | |

| **Salbutamol:** |\_| Da |\_| Nu | |

| \_ \_ | **Semnătura evaluatorului:** |

| **Chirurgie spinală:** |\_| Da |\_| Nu | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

| \_ \_ | |

| **Partea testată:** |\_| Dreapta |\_| Stânga | |

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

| **Comentarii:** |

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

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

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

EK 2 18/12/08

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Scala Clasificării Egen Versiunea a 2-a** |

| **Steffensen 2008** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Nume:** |

| |

| **Data evaluării:** |

| |

| **Evaluator:** |

| |

| NOTA: \* Notaţi cele mai bune rezultate pe care le-aţi avut în |

| ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variaţii între "zilele |

| bune" şi "zilele rele". |

| |

| **(vă rog să încercuiţi)** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 1 | **Abilitatea de a utiliza scaunul cu rotile.** Cum vă deplasaţi|**N/A**|

| | în interior şi în exterior? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren | 0 |

| | plan, 10 m < minut | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren | 1 |

| | plan, 10 m > minut | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil de a utiliza un scaun manual cu rotile, necesită | 2 |

| | scaun cu rotile electric | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Utilizează scaun cu rotile electric, dar ocazional are | 3 |

| | dificultăţi în menţinerea direcţiei | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 2 | **Abilitatea de a se transfera din scaunul cu rotile.** Cum vă |**N/A**|

| | transferaţi din scaunul dvs. cu rotile în pat? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să se transfere din scaunul cu rotile fără ajutor | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să se transfere independent din scaunul cu rotile, | 1 |

| | necesitând ustensile ajutătoare (hoist, easy glide) | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Necesită asistenţă pentru transfer cu sau fără ustensile | 2 |

| | ajutătoare (hoist, easy glide) | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Necesită suportul capului atunci când este ridicat şi | 3 |

| | transferat din scaunul cu rotile | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 3 | **Abilitatea de a sta în picioare.** Staţi uneori în picioare? |**N/A**|

| | Cum faceţi asta? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca | 0 |

| | atunci când utilizează bretele | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor şi | 1 |

| | coapselor, ca atunci când utilizează ustensile ajutătoare | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să stea în picioare cu suport al întregului corp | 2 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil de a sta în picioare | 3 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 4 | **Abilitatea de a-şi menţine echilibrul în scaunul cu rotile.**|**N/A**|

| | Vă puteţi apleca în faţă şi în lateral şi să reveniţi în | |

| | poziţie verticală? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să se împingă în poziţie verticală din flexie | 0 |

| | anterioară completă prin împingerea în sus cu mâinile | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să mişte partea superioară a corpului >/= 30° în | 1 |

| | toate direcţiile din poziţia verticală, dar nu se poate | |

| | împinge vertical, ca în descrierea de mai sus | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să mişte partea superioară a corpului </= 30° | 2 |

| | dintr-o parte în cealaltă | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil de a schimba poziţia părţii superioare a | 3 |

| | corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului şi | |

| | capului | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 5 | **Abilitatea de a mişca braţele.** Puteţi mişca degetele, |**N/A**|

| | mâinile şi braţele împotriva gravitaţiei? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să ridice braţele deasupra capului cu sau fără | 0 |

| | mişcări compensatorii | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil să ridice braţele deasupra capului, dar capabil | 1 |

| | să ridice antebraţele împotriva gravitaţiei, de ex. mâinile| |

| | la gură cu/fără suport al coatelor | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil să ridice antebraţele împotriva gravitaţiei, dar | 2 |

| | capabil să îşi folosească mâinile împotriva gravitaţiei | |

| | atunci când antebraţele sunt susţinute | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitaţiei dar | 3 |

| | capabil să îşi utilizeze degetele | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 6 | **Abilitatea de a-şi utiliza mâinile şi braţele pentru a** |**N/A**|

| | **mânca.** Puteţi descrie cum mâncaţi? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să bea şi să mănânce fără suport al coatelor | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Mănâncă şi bea cu suport al coatelor | 1 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Mănâncă şi bea cu suport al coatelor cu ajutorul | 2 |

| | suplimentar al mâinii opuse şi/sau al ustensilelor | |

| | ajutătoare | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Trebuie hrănit | 3 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 7 | **Abilitatea de a se întoarce în pat.** Cum vă întoarceţi în |**N/A**|

| | pat pe parcursul nopţii? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Capabil să se întoarcă în pat cu aşternuturi | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate | 1 |

| | întoarce în anumite direcţii | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 - 3 | 2 |

| | ori pe parcursul nopţii | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de >/= 4 | 3 |

| | ori pe parcursul nopţii | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 8 | **Abilitatea de a tuşi.** Cum tuşiţi atunci când trebuie să o |**N/A**|

| | faceţi? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate tuşi eficient | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Are dificultăţi în a tuşi şi uneori necesită ajutor | 1 |

| | suplimentar manual. Capabil să îşi cureţe gâtul | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Necesită mereu ajutor când trebuie să tuşească. Este | 2 |

| | posibil să tuşească în anumite poziţii şi cu ajutor | |

| | suplimentar manual, ustensile ajutătoare (air-stacking) | |

| | etc. | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Incapabil să tuşească. Necesită aspiraţie şi/sau tehnici de| 3 |

| | hiperventilaţie sau respiraţie intermitentă cu presiune | |

| | pozitivă (IPPB) pentru a putea menţine căile aeriene libere| |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 9 | **Abilitatea de a vorbi.** Puteţi vorbi în aşa fel încât ceea |**N/A**|

| | ce spuneţi să fie înţeles dacă staţi în punctul cel mai | |

| | îndepărtat al unei camere mari? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Vorbeşte normal, dar nu poate ridica tonul | 1 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Vorbeşte cu ton scăzut şi necesită o respiraţie după 3 - 5 | 2 |

| | cuvinte | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Vorbirea este greu de înţeles de către cei care nu fac | 3 |

| | parte dintre rudele apropiate | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 10 | **Stare de bine fizică.** Aceasta se referă doar la |**N/A**|

| | insuficienţa respiratorie (vezi manualul). Utilizează | |

| | categoriile ca întrebări. | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Nu se plânge, se simte bine | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Oboseşte uşor. Are dificultăţi în a se odihni într-un scaun| 1 |

| | sau în pat | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | A pierdut în greutate, şi-a pierdut pofta de mâncare, îi | 2 |

| | este frică să adoarmă noaptea, doarme prost | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiţionale: | 3 |

| | schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, | |

| | palpitaţii, transpiraţii | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 11 | **Fatigabilitate pe parcursul zilei.** Trebuie să vă organizaţi|**N/A**|

| | ziua sau să vă odihniţi pentru a evita să deveniţi prea | |

| | obosiţi? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Nu devine obosit pe parcursul zilei. | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Necesită limitarea activităţii pentru a evita să devină | 1 |

| | prea obosit | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Necesită limitarea activităţii şi o perioadă de pauză | 2 |

| | pentru a evita să devină prea obosit | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihneşte şi| 3 |

| | îşi limitează activitatea | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 12 | **Controlul capului.** De cât suport al capului aveţi nevoie în|**N/A**|

| | scaunul dvs. cu rotile? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Nu necesită suport al capului | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o | 1 |

| | pantă (o rampă standard de 15°) | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu | 2 |

| | rotile | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Atunci când stă nemişcat într-un scaun cu rotile necesită | 3 |

| | suport al capului | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 13 | **Abilitatea de a controla o manetă (joystick).** Ce tip de |**N/A**|

| | manetă folosiţi pentru a controla scaunul? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Foloseşte o manetă clasică, fără adaptări speciale | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Foloseşte o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să| 1 |

| | poată folosi maneta | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Foloseşte alte metode pentru direcţionarea scaunului decât | 2 |

| | maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea | |

| | prin scanare | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Nu poate folosi scaunul cu rotile; are nevoie de altă | 3 |

| | persoană pentru manevrarea lui | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 14 | **Consistenţa mâncării.** Este nevoie de modificarea mâncării |**N/A**|

| | în orice fel pentru a o putea consuma? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate consuma mâncăruri cu orice consistenţă | 0 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Mănâncă feliat sau bucăţele mici de mâncare sau evită | 1 |

| | mâncarea tare sau gumoasă | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Mănâncă doar mâncarea făcută piure sau tocată | 2 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Principala metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai | 3 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 15 | **Mâncatul (cu sau fără asistenţă).** Cât durează să mănânce o |**N/A**|

| | masă întreagă? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalţi | 0 |

| | participanţi la masă | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalţi doar dacă | 1 |

| | este încurajat sau are nevoie de timp adiţional | |

| | (aproximativ 10 min) | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate mânca o masă întreagă dar necesită substanţial mai | 2 |

| | mult timp faţă de ceilalţi care consumă aceeaşi masă (15 | |

| | min sau mai mult) | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Nu poate mânca o masă întreagă nici dacă i se oferă timp | 3 |

| | adiţional sau asistenţă | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 16 | **Înghiţire.** Aveţi vreodată probleme la înghiţit? |**N/A**|

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Nu are niciodată probleme când înghite şi nu se îneacă | 0 |

| | niciodată cu mâncare sau cu apă | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme | 1 |

| | la înghiţirea anumitor alimente sau se îneacă ocazional | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Are regulat probleme la consumul mâncării sau al băuturii | 2 |

| | sau se îneacă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o | |

| | dată pe lună) | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Are probleme la înghiţirea salivei sau a secreţiilor | 3 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 17 | **Folosirea mâinii.** Pe care dintre aceste activităţi le |**N/A**|

| | puteţi face? | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate desface capacul unei sticle de apă sau a unui suc, | 0 |

| | desfăcând sigiliul | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Poate scrie două rânduri sau să folosească tastatura | 1 |

| | calculatorului | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Se poate semna sau poate trimite un mesaj text sau poate | 2 |

| | folosi telecomanda | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| | Nu poate folosi mâinile | 3 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **SCOR TOTAL / 51** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Comentarii.** Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut |

| aplica. (N/A) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Intervenţie chirurgicală (rugăm menţionarea datei şi tipului** |

| **operaţiei)** |

| **Data începerii folosirii ventilaţiei asistate şi tipul.** |

| **Înălţime.** |

| **Greutate.** |

| **FVC (capacitatea vitală forţată)** |

| **FVC%** |

| **scorul Brooke** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 221, cod (N001F): DCI MEMANTINUM**

**I. Stadializarea afecţiunii**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26;

- forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;

- forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca şi în cazul bolii Alzheimer

**II. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson

- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări:

• scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

• scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

**III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Medicaţie specifică substratului lezional**

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

**IV. Monitorizarea tratamentului**

Starea clinică - MMSE

Evaluarea stării somatice

**Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat

- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- noncomplianţă terapeutică

- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acţiune, Memantinum se poate prescrie şi în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

**V.** Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VI.** Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 222, cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM**

**I. Indicaţie şi definiţia afecţiunii**

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenţi şi adulţi, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenţie şi/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

**III. Criterii de includere**

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie şi adolescenţă (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa simptomelor specifice până la vârsta adultă şi afectarea semnificativă a funcţionării globale în cel puţin două sfere ale vieţii. În absenţa sau insuficienţa informaţiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD şi iniţierea tratamentului nu se pot baza doar pe existenţa unuia sau mai multor simptome specifice. În această situaţie, precum şi în cazul reapariţiei simptomelor specifice după un timp de absenţă, se impune atenţie deosebită la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament şi emoţionale cu debut frecvent în copilărie şi adolescenţă, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase şi afective, tulburări organice, abuz de substanţe).

**IV. Tratament**

1. Dozare

b. La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:

- Doză de iniţiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile

- Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi

- Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

c. La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:

- Doză de iniţiere: 40 mg/zi timp de 7 zile

- Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi

- Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a. La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni

b. La adulţi: 6 - 12 luni

În unele situaţii, durata tratamentului poate creşte în funcţie de persistenţa simptomatologiei şi gradul de afectare a funcţionării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

**V. Evaluare iniţială**

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

**VI. Monitorizare**

a. La copii şi adolescenţi:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

b. La adulţi:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare, după caz.

Se vor evalua statusul cardiac, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

**VII. Criterii de excludere**

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic

- Lipsa complianţei terapeutice

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 223, cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Tulburările hiperkinetice şi de deficit de atenţie sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

**III. Criterii de includere**

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi: persistenţa simptomatologiei din copilărie şi existenţa beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu methylfenidatum la adulţi sau vârstnici. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

**IV. Tratament**

1. Dozare

a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Iniţierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Iniţierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

2. Durată

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcţie de evoluţia simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcţie de evoluţia clinică.

**V. Evaluare iniţială**

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

**VI. Monitorizare**

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

**VII. Criterii de excludere**

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic

- Lipsa complianţei terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 224, cod (N0026G): DCI ROTIGOTINUM**

**I. Indicaţii**

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor şi simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluţie şi în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant şi apar fluctuaţii ale efectului terapeutic (fluctuaţii apărute către sfârşitul intervalului dintre doze sau fluctuaţii de tip "on-off").

**II. Doze şi mod de administrare**

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore şi va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obişnuită sau dacă acesta se dezlipeşte, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu incipient:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament şi este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuaţii:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament şi este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulţi plasturi pentru obţinerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obţinută prin asocierea unui plasture de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

**III. Prescriptori**

Iniţierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 225, cod (N002F): DCI MILNACIPRANUM**

**Forme farmaceutice cu administrare orală**

**I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ** este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

**II. Stadii:** episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

**III. Criteriile de includere** sunt cele din ICD-10.

**IV. Tratamentul** episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Milnacipramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Milnacipramum, fie timostabilizator şi Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

**V. Monitorizarea tratamentului** se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

**VI. Schimbarea tratamentului** (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

**VII. Reluarea tratamentului** se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere. ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

**VIII. Prescriptori:** medicii psihiatri.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 226, cod (N003F): DCI OLANZAPINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forma orală

**a.** Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt (**319, 320**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburare schizo-afectivă

• **320** - Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)

• **321** - Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

• **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

• **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

• **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)

• **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)

Formă parenterală cu eliberare imediată

• Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 20 mg/zi (forma orală), 300 - 600 mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară.

La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual; Profil lipidic: iniţiere, la 3 luni şi apoi anual.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

• Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

• Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecţie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227, cod (N004F): DCI RISPERIDONUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forme orale

**a.** Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demenţa moderată până la severă (**368, 299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor şi alte tulburări de comportament şi emoţionale apărând, de obicei, în perioada copilăriei şi adolescenţei (**354**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburare schizo-afectivă

• **318** - Alte tulburări psihotice neorganice

• **321** - Tulburare depresivă majoră (adjuvant)

• **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

• **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

• **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)

• **302** - Delirium (adjuvant, pe termen scurt)

• **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)

• **343, 344, 345, 346** - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivităţii persistente la copii peste 5 ani şi adolescenţi - maxim 6 săptămâni)

• **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 5 ani şi adolescenţi)

Forma parenterală cu eliberare prelungită

**a.** Principale

• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• Tratamentul de întreţinere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 4 - 8 mg/zi, maxim 16 mg/zi (forma orală); 25 - 37,5 mg/2 săptămâni, maxim 50 mg/2 săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).

- Copii şi adolescenţi cu greutatea < 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.

- Copii şi adolescenţi cu greutatea >/= 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică

Continuare:

• Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

• Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 228, cod (N005F): DCI QUETIAPINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Forme orale cu eliberare imediată şi prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forma cu eliberare imediată

**a.** Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**)

Forma cu eliberare prelungită

**a.** Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**), tulburare depresivă majoră - adjuvant (**321**)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburare schizo-afectivă

• **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

• **325** - Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

• **338** - Tulburări de personalitate (adjuvant)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 800 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 229, cod (N006F): DCI AMISULPRIDUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi depresia cu simptome psihotice (**321**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburări schizo-afective

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Simptome pozitive: doza zilnică recomandată 400 - 800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.

- Simptome negative: doza zilnică recomandată 50 - 300 mg/zi, maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM***

***I. Clasa de medicamente:***

*Antipsihotice de generaţia a 2-a*

***II. Forme farmaceutice:***

*Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită*

***III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)***

*Forma orală*

***a.*** *Principale*

*• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (****312****), tulburare afectivă bipolară (****320****) - episodul maniacal şi episodul mixt.*

***b.*** *Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)*

*•* ***314*** *- Tulburări delirante persistente*

*•* ***315*** *- Tulburări psihotice acute şi tranzitorii*

*•* ***317*** *- Tulburarea schizo-afectivă*

*•* ***321*** *- Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)*

*•* ***326*** *- Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)*

*•* ***338*** *- Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)*

*•* ***349*** *- Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 6 ani şi adolescenţi)*

*•* ***354*** *- Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)*

*Forma parenterală cu eliberare imediată*

*• Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (****312****), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (****315****), tulburare schizo-afectivă (****317****), episod maniacal din tulburarea bipolară (****319, 320****).*

*Forma parenterală cu eliberare prelungită*

*• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (****312****), tulburare schizo-afectivă (****317****) şi tulburare afectivă bipolară (****320****).*

***IV. Tratament:***

*Dozare:*

*- Adulţi. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).*

*Iniţierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcţie de evoluţia clinică şi evaluarea interacţiunilor medicamentoase:*

***a.*** *O injecţie de 200 - 400 mg şi continuarea tratamentului oral cu aripiprazol 10 - 20 mg timp de 14 zile, apoi o injecţie de 300 - 400 mg/lună în funcţie de evoluţia clinică*

***b.*** *Două injecţii de 200 - 400 mg în locuri de injectare diferite împreună cu o doză orală unică de aripiprazol 20 mg, apoi o injecţie de 300 - 400 mg/lună în funcţie de evoluţia clinică*

*- Copii şi adolescenţi. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).*

*Durată:*

*În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.*

***V. Monitorizare:***

*Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.*

***VI. Evaluare:***

*1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică*

*Continuare:*

*- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.*

*- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 231, cod (N008F): DCI CITALOPRAMUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SSRI

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi tulburarea de panică (**325**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

- **322** - Tulburarea depresivă persistentă

- **325** - Tulburarea de anxietate socială

- **325** - Tulburarea de anxietate generalizată

- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 20 - 40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 232, cod (N009F): DCI ESCITALOPRAMUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SSRI

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburări de panică (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea obsesiv-compulsivă (**326**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice

- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233, cod (N010F): DCI TRAZODONUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive

**II. Forme farmaceutice:**

Administrare orală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitaţiei la vârstnici cu demenţă (**368, 299**) şi insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **325** - Tulburări fobic-anxioase

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 50 - 150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligaţia de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică şi terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 234, cod (N011F): DCI TIANEPTINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Alte antidepresive

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **322** - Tulburare depresivă persistentă

- **327** - Tulburare post-traumatică de stres (linia a treia)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 12,5 - 37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, ECG, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 235, cod (N012F): DCI LAMOTRIGINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antiepileptice/Timostabilizatoare

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii**

Neurologice

**a.** Principale

- Epilepsia copilului, adultului

- Pacienţi peste 18 ani

- Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluţie bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât şi în epilepsia rezistentă la medicaţie în combinaţii terapeutice. De asemenea, poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinaţii terapeutice.

**b.** Secundare

- Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absenţe), unde este a treia alegere după etosuximid şi valproat.

- Se recomandă prudenţă în crizele mioclonice care pot fi agravate.

Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)

**a.** Principale

- Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **312** - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienţi)

- **320** - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie şi adjuvant)

**IV. Tratament:**

Dozare:

Pentru indicaţiile neurologice:

- Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecţionate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicaţie. 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 300 - 500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Pentru indicaţiile psihiatrice:

- Doza zilnică recomandată 100 - 200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 236, cod (N013F): DCI VENLAFAXINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SNRI

**II. Forme farmaceutice:**

Orale cu eliberare imediată şi prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**) şi tulburarea de panică (**325**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **322** - Tulburare depresivă persistentă

- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă

- **327** - Tulburare post-traumatică de stres

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 75 - 225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 237, cod (N014F): DCI DULOXETINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SNRI

**II. Forme farmaceutice:**

Orale

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice

- **325** - Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)

- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)

- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres

- **329** - Tulburarea de somatizare

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 30 - 60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 238, cod (N015F): DCI FLUPENTIXOLUM**

**Forme farmaceutice:** parenterale

**I. Indicaţii:**

Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze:**

20 mg la 10 - 14 zile

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare:**

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori:**

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 239, cod (N016F): DCI CLOZAPINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale

- **312** - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)

- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **320** - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenţie)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza recomandată 200 - 450 mg/zi, maxim 900 mg/zi. Titrare treptată de la 12,5 - 25 mg/zi. Creşterea şi scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat şi cu prudenţă.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

- La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se iniţiază de preferinţă în spital.

- La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

- Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual

- Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1 an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic

- Uree, electroliţi, transaminaze: iniţial şi anual.

- Glicemie: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni

- Profil lipidic: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi anual

- ECG: iniţial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitaţii) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 240, cod (N017F): DCI SERTINDOLUM**

**Forme farmaceutice:** orale

**I. Indicaţii:**

Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze:**

4 - 20 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranţă, eficacitate, EKG, electroliţi, teste coagulare

**V. Evaluare:**

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori:**

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 241, cod (N018F): DCI ZIPRASIDONUM**

**Forme farmaceutice:** orale şi parenterale

**I. Indicaţii:**

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze:**

40 - 160 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranţă, eficacitate, EKG

**V. Evaluare:**

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori:**

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 242, cod (N019F): DCI ZUCLOPENTHIXOLUM**

**A. Forme farmaceutice:** orale şi parenterale cu eliberare imediată

**I. Indicaţii:**

Schizofrenie, alte psihoze la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze:**

- **Forme orale:** 20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)

- **Forme parenterale:** maximum 400 mg doză cumulate pe o lună de tratament iniţial al psihozelor acute.

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare:**

Lunar

**VI. Prescriptori:**

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

**B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită**

**I. Indicaţii:**

Tratament de întreţinere la pacienţi adulţi cu schizofrenie şi alte psihoze

**II. Doze:**

200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menţinerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare:**

Lunar

**VI. Prescriptori:**

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 243, cod (N020G): DCI DONEPEZILUM**

**I. Stadializarea afecţiunii**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

**II. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson

- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

**III. Tratament:** Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică, Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| DCI | Doza iniţială | Doza ţintă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Donepezilum | 2,5 - 5 mg/zi | 10 mg o dată/zi (doză unică) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Creşterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

**IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează**

- Toleranţa

- MMSE

- Simptomatologie noncognitivă

- Evaluarea stării somatice

**V. Criterii de excludere**

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat

- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- noncomplianţă terapeutică

- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

**VI.** Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VII.** Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 244, cod (N021G): DCI RIVASTIGMINUM**

**I. Stadializarea afecţiunii Alzheimer:**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

**II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

**III. Tratament** (perioada de tratament, doze, condiţii de scădere a dozelor)

**a) forme farmaceutice cu administrare orală**

- Doza iniţială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate creşte la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea, creşteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg şi apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranţă bună a dozei curente şi pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacţii adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacţiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

- Doza de întreţinere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.

**b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici**

- Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puţin patru săptămâni se măreşte doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După şase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutăţeşte. Se poate trece şi de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

- Terapia se continuă atâta timp cât există evidenţele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreţinere nu apar atenuări ale simptomelor de demenţă, tratamentul se va întrerupe.

- Pentru forma uşoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicaţia de primă alegere.

- Pentru forma moderat severă de demenţă în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranţă sau lipsă de răspuns la memantina.

- Pentru formele moderat severe de demenţă, terapia combinată cu memantina şi inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.

- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.

- În caz de apariţie a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeaşi clasă.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul iniţierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

**V. Criterii de excludere**

- nonrespodenţă la preparat

- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- noncomplianţă terapeutică

- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia, individualizând tratamentul.

**VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VII. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 245, cod (N022G): DCI GALANTAMINUM**

**I. Stadializarea afecţiunii**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC faţă de rivastigminum şi donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenţie.

**II. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

**III. Tratament:** Medicaţie specifică substratului lezional (v. mai sus).

- Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

- Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi

- Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

**IV. Monitorizarea tratamentului** - Parametrii care se evaluează

- Starea clinică MMSE

- Evaluarea stării somatice

**V. Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat

- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- noncomplianţă terapeutică

- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

**VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VII. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 246, cod (N024G): DCI RILUZOLUM**

În prezent singurul medicament înregistrat şi aprobat în tratamentul pacienţilor cu scleroza laterală amiotrofică (SLA) este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluţiei afecţiunii.

**I. Indicaţii ale tratamentului:**

- toţi pacienţii cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)

- excluderea altor afecţiuni de tip SLA-like

**II. Criteriile de diagnostic** El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central şi neuron motor periferic în cel puţin 3 regiuni diferite

- Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susţin diagnosticul

- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutaţie genetică patogenică

- Semne de neuron motor şi neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

2. Forma clinică probabilă de SLA:

- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni şi semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puţin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune sau

- Semne de neuron motor central în cel puţin 2 regiuni sau

- Semne de neuron motor central şi periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

**III. Doza de administrare** este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toţi pacienţii sub tratament trebuie monitorizaţi periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcţia hepatică, hemoleucograma şi evoluţia clinică a pacienţilor cu SLA

- Ulterior supravegherea clinică şi testele biologice (hepatice şi hematologice) trebuie repetate trimestrial

**IV. Prescriere:**

1. Diagnosticul pozitiv de SLA şi iniţierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialişti/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidenţă se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripţia medicală lunară pentru pacientul respectiv şi va supraveghea evoluţia clinică a bolnavului, atât în ceea ce priveşte evoluţia bolii de bază cât şi eventuala apariţie a unor reacţii secundare la tratament, situaţie în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidenţa pacienţilor incluşi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut iniţierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidenţa acestor bolnavi) cât şi de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie şi supraveghează medical permanent pacienţii respectivi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 247, cod (N026F): DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ**

**Indicaţii**

**I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL**

• **Faza de iniţiere:**

- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

**II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL**

• **Faza de iniţiere:**

- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

- Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

**III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)**

**a. Tulburare neurocognitivă majoră**

• **Iniţiere:**

- 10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Întreţinere:** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

**b. Tulburare neurocognitivă minoră**

- 10 ml/zi, i.m. sau i.v.

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

**Prescriptori**

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie iniţiază tratamentul care poate fi continuat şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM***

***I. Clasa de medicamente:***

*Antipsihotice de generaţia a 2-a*

***II. Forme farmaceutice:***

*Formă orală cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni şi formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la şase luni.*

***III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)***

*1. Forma orală*

***a.*** *Principale*

*- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (****312****), tulburare schizo-afectivă (****317****)*

***b.*** *Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)*

*- Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt* ***(319, 320)***

*2. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună*

*- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (****312****), tulburare schizo-afectivă (****317****) la adulţi.*

*3. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 3 luni şi forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 6 luni.*

*- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (****312****)*

***IV. Tratament:***

*1. Doze recomandate:*

*a. Forma orală: 6 - 9 mg/zi, maxim 12 mg/zi*

*b. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată pe lună: 25 - 100 mg/lună, maxim 150 mg/lună*

*Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniţia, de preferinţă, pacienţilor stabilizaţi cu paliperidonă sau risperidonă oral, respectiv risperidonă injectabilă cu acţiune prelungită, conform schemelor de echivalenţă recomandate.*

*c. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 3 luni: 175 - 350 mg/la 3 luni, maxim 525 mg/la 3 luni*

*Forma parenterală cu administrare o dată la 3 luni se poate iniţia doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare o dată pe lună (minim 4 luni şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.*

*d. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 6 luni): 700 - 1000 mg/la 6 luni*

*Forma parenterală cu administrare o dată la 6 luni poate fi iniţiată doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (minim 4 luni consecutive şi minim 2 luni fără modificări de doză) sau tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare la 3 luni (minim un ciclu de injecţii şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.*

*Durată:*

*În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.*

***V. Monitorizare:***

*Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.*

***VI. Evaluare:***

*Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).*

*Continuare:*

*- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.*

*- Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 249, cod (N032G): DCI PREGABALINUM**

**I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi;

- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);

- durerea neuropată la pacienţii cu infecţie HIV (determinată de HIV şi/sau secundară tratamentului antiretroviral);

- neuropatia diabetică.

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

**III. Atenţionări şi precauţii speciale**

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**| Clearance-ul | Doza totală de pregabalin\*) | Regimul de dozare |**

**| creatininei |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |**

**| (CLcr) | Doza de iniţiere| Doza maximă| |**

**| (ml/min) | (mg/zi) | (mg/zi) | |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

| >/= 60 | 150 | 600 | BID sau TID |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| >/= 30 - < 60 | 75 | 300 | BID sau TID |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| >/= 15 - < 30 | 25 - 50 | 150 | O dată pe zi sau BID|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 15 | 25 | 75 | O dată pe zi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 25 | 100 | Doză unică\*\*) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize.

\*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză.

\*\*) Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcţiei renale

**IV. Reacţii adverse**

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

**V. Criterii de limitare a tratamentului:**

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 250, cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM**

**INDICAŢII:** Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienţii cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

**1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:**

• Pacienţii cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

**2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:**

• Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienţi.

• Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante

• Insuficienţă hepatică şi/sau renală

**3. Doze şi mod de administrare:**

• Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

• Iniţierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puţin **3 săptămâni**, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Iniţierea se va face în spital, cel puţin atunci când se decide iniţierea la vârsta sub 3 ani. Se începe cu 20 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30 mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Următoarele creşteri de doză sunt dependente de vârstă:

- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;

- copiii cu vârsta 6 - 12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/zi în 4 săptămâni;

- copiii şi adolescenţii > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, iar doza optimă se atinge pe baza judecăţii clinice a medicului prescriptor.

• Studiile clinice nu furnizează date care să susţină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

• Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani şi peste, diagnosticaţi cu EMIS (Sindrom Dravet).

• Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale. La această grupă de pacienţi cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie iniţiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.

• Nu există suficiente date de eficacitate şi siguranţa privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La aceşti copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.

• Pacienţi cu vârsta >/= 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulţi pentru a confirma menţinerea efectului la această populaţie. Tratamentul trebuie continuat la adulţi pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

• Capsula trebuie înghiţită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

• Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).

• Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente şi băuturi care conţin cafeină sau teofilină.

**4. Efectuarea investigaţiilor la pacienţii care primesc stiripentol**

• **La iniţiere** se evaluează hemograma, funcţia hepatică şi renală (transaminaze, uree, creatinină). Dacă acestea sunt în limite normale se iniţiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreţinere, aceste investigaţii se efectuează **săptămânal**. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcţie de reacţia clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente.

• **Evaluări în dinamică** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma şi testarea funcţiei hepatice.

**5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

• Monitorizarea se va face în prima lună - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi o dată la 3 - 6 luni de către medicul curant al pacientului.

• Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potenţialele interacţiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor şi schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienţei clinice.

- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a iniţiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg pe zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creşteri ale valorilor concentraţiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam şi, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariţiei semnelor clinice de reacţii adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolenţă, hipotonie şi iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.

- **Valproat.** Posibilitatea interacţiunii metabolice dintre stiripentol şi valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând raţiunile de siguranţă clinică. În studiile pivot, în cazul apariţiei de reacţii adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

• Se recomandă precauţie când se combină stiripentolul cu alte substanţe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 şi CYP3A4.

• La concentraţii terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4): se pot anticipa interacţiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice şi la amplificarea reacţiilor adverse.

• Se va acţiona cu precauţie atunci când circumstanţele clinice impun asocierea cu substanţe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariţie al reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice sau a reacţiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

• Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe.

• Datele despre potenţialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment şi pentru alimente şi produse nutritive cu conţinut semnificativ de cafeină şi teofilină).

• Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentraţiile plasmatice care se obţin clinic, în cazul substanţelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

• Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):

- Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităţilor (inhibiţia eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentraţii sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacţii adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

• Asocieri care impun prudenţă:

- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentraţii plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat şi a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

- Levetiracetam: nu se anticipează interacţiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol şi levetiracetam.

• forma pulbere pentru suspensie orală are o concentraţie Cmax uşor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate.

**6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

• Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenţei convulsiilor clonice (sau tonicoclonice), comparativ cu perioada de referinţă.

• Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, aflaţi în tratament cu stiripentol

**7. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

• Lipsa eficacităţii clinice

• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii

• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare

• În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcţionale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam şi valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale.

**8. Reluare tratament (condiţii):** Urmând criteriile prezentului protocol

**9. Prescriptori:**

STIRIPENTOL poate fi **iniţiat** numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la sugari şi copii, respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la adulţi. Prescrierea poate fi continuată şi de medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a iniţiat tratamentul.

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM***

***I. Indicaţie: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţii epileptici, adulţi şi copii, începând cu vârsta de 2 ani***

***II. Criterii de includere în tratament***

*1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 2 ani*

*2. Se va lua în considerare la pacienţii care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacţii adverse*

***III. Tratament***

*1.* ***Condiţionare:*** *comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, soluţie orală 10 mg/ml*

*2. Doza terapeutică*

*Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică şi concentraţia cele mai adecvate, în funcţie de greutatea corporală şi dozaj. Se recomandă părinţilor şi îngrijitorului să administreze Briviact soluţie orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.*

***Adulţi*** *Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcţie de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacţiile adverse potenţiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineaţa şi una seara. În funcţie de răspunsul şi tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.*

*Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult*

*Doza de iniţiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la doze de 100 mg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreţinere recomandată este de 100 mg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi şi 200 mg/zi.*

*Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală între 20 kg şi mai puţin de 50 kg*

*Doza de iniţiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreţinere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi şi 4 mg/kg/zi.*

*Copii cu greutatea corporală între 10 kg şi mai puţin de 20 kg*

*Doza de iniţiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreţinere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi şi 5 mg/kg/zi.*

*Dozele recomandate pentru adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Doza iniţială recomandată*** *|* ***Doza de*** *|* ***Intervalul de*** *|*

*| |* ***întreţinere****|* ***doze*** *|*

*| |* ***recomandată****|* ***terapeutice\*)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală de 50 kg sau*** *|*

*|* ***peste şi adulţi*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 50 mg/zi (sau 100 mg/zi)\*\*) | 100 mg/zi | 50 - 200 mg/zi|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală între 20 kg*** *|*

*|* ***şi mai puţin de 50 kg*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/| 2 mg/kg/zi | 1 - 4 mg/kg/zi|*

*| zi)\*\*) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Copii cu greutatea corporală între 10 kg şi mai puţin de*** *|*

*|* ***20 kg*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/ | 2,5 mg/kg/ | 1 - 5 mg/kg/zi|*

*| kg/zi)\*\*) | zi | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficace.*

*\*\*) În funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuate de către medic*

*În situaţia în care se utilizează soluţia orală, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.*

*Medicaţia poate fi instituită în doze terapeutice de la iniţiere luând în considerare tolerabilitatea şi vor fi ajustate conform cu particularităţile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potenţiale.*

*În cazul* ***omiterii uneia sau mai multor doze****, se recomandă pacienţilor să ia o doză imediat ce îşi aduc aminte şi să ia doza următoare la ora obişnuită dimineaţa sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentraţiei plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate şi se poate preveni apariţia crizelor favorizate de întreruperea temporară.*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Evenimentele adverse*** *identificate în studiile clinice, în funcţie de frecvenţa acestora, au fost următoarele:*

*- foarte frecvente (>/= 10%): ameţeală, somnolenţă,*

*- frecvente (>/= 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greaţă, vărsături, constipaţie, infecţii respiratorii superioare, tuse, gripă;*

*- mai puţin frecvente (>/= 1/1000, < 1%): neutropenie, ideaţie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitaţie.*

***Populaţii speciale:***

*- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze*

*- Insuficienţa renală: nu sunt necesare ajustări de doză*

*Insuficienţă hepatică: Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienţii adulţi cu afecţiune hepatică cronică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienţii copii şi adolescenţi cu insuficienţă hepatică.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Vârsta şi greutatea*** *|* ***Doza*** *|* ***Doza zilnică*** *|*

*|* ***corporală*** *|* ***iniţială*** *|* ***maximă*** *|*

*| |* ***recomandată****|* ***recomandată*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adolescenţi şi copii cu | 50 mg/zi | 150 mg/zi |*

*| greutatea corporală de 50 kg | | |*

*| sau peste şi adulţi | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adolescenţi şi copii cu | 1 mg/kg/zi | 3 mg/kg/zi |*

*| greutatea corporală între 20 | | |*

*| kg şi mai puţin de 50 kg | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Copii cu greutatea corporală | 1 mg/kg/zi | 4 mg/kg/zi |*

*| între 10 kg şi mai puţin de | | |*

*| 20 kg | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluţia sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii şi a alăptării.*

*- Nu sunt date care să susţină un efect asupra fertilităţii.*

***Precauţii speciale:***

*Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (şi îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.*

*Comprimatele filmate de brivaracetam 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.*

*Comprimatele filmate şi soluţia orală de brivaracetam conţin o cantitate neglijabilă de sodiu.*

*Soluţia orală conţine 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienţii cu intoleranţă ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.*

*Soluţia orală conţine parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacţii alergice (posibil întârziate).*

*Soluţia orală de brivaracetam conţine propilenglicol (E1520).*

*Capacitatea de a conduce autovehicule şi de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienţii care dezvoltă somnolenţă, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acţiunea asupra SNC. Aceştia sunt sfătuiţi să evite aceste activităţi până la compensarea acestor efecte.*

***Interacţiuni farmacodinamice:***

*Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam faţă de placebo la pacienţii trataţi concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranţă sau tolerabilitate.*

*Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcţiei psihomotorii, atenţiei şi memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.*

***Interacţiuni farmacocinetice:***

*Concentraţiile plasmatice de brivaracetam pot creşte la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacţiuni mediate de CYP2C19 cu relevanţă clinică este considerat scăzut.*

*Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienţii care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.*

***Interacţiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)***

*1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam*

*Concentraţiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatice (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.*

*Alţi inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie iniţiat şi încheiat cu precauţie.*

*2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente*

*Riscul de interacţiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).*

***V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*1. Nu există indicaţie pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator*

*2. La momentul actual nu există indicaţie pentru monitorizarea nivelului plasmatic*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Pentru pacienţii cu vârsta de 16 ani şi peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.*

*Pentru pacienţii cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienţii cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienţii cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).*

*După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulţi sau neurologi pediatri şi poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienţii vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulţi sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM**

**I. INDICAŢII**

Neuropatia Optică Ereditară Leber - pentru pacienţii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezintă semne şi simptome de boală Leber.

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

Idebenonum este indicat atunci când pacientul, la testarea genetică, prezintă o mutaţie punctuală la nivelul ADN-ului mitocondrial. În 90% din cazuri sunt incriminate cel puţin una dintre cele trei mutaţii majore (11778G > A, 3460G > A, 14484T > C) care pot determina apariţia semnelor clinice de boală, iar în 10% din cazuri pot apărea alte mutaţii minore, de asemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe lângă faptul că testul genetic trebuie să fie pozitiv, pacientul trebuie să prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu condiţia ca debutul simptomatologiei să fie sub 60 luni la momentul iniţierii terapiei):

a. Apariţia nedureroasă, în general subacută/acută a scăderii acuităţii vizuale la nivel central/centrocaecal;

b. Prezenţa unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienţi), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8 - 12 săptămâni de la afectarea primului ochi:

c. Scăderea acuităţii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienţi);

d. Alterarea percepţiei culorilor (discromatopsie), în special pe axa roşu-verde;

e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15 - 30 zile de tratament;

f. Apariţia unui pseudoedem la nivelul discului optic şi fragiliziarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) şi axonilor lor.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

a. Pacienţii la care debutul simptomatologiei a avut loc în urmă cu mai mult de 60 luni.

b. Pacienţii care suferă de alte neuropatii sau afecţiuni oculare degenerative care determină scăderea severă a acuităţii vizuale: nevrita optică, atrofia optică dominantă, neuropatie toxică sau nutriţională, glaucom.

**IV. METODE DE DIAGNOSTIC**

a. Anamneza amănunţită (mutaţiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie maternă, fără contribuţie paternă; femeile au o şansă semnificativ mai mică de a dezvolta forma clinică a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtătoarele uneia dintre mutaţiile genetice antemenţionate, în timp ce bărbaţii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o formă clinică a bolii, în special în intervalul de vârstă 15 - 35 ani; manifestările clinice ale bolii Leber pot fi declanşate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stres fizic şi emoţional)

b. Testarea acuităţii vizuale - scăderea acuităţii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienţi).

c. Câmpul vizual - scotom central sau centrocecal;

d. Examenul fundului de ochi - în faza acută pot apărea tortuozităţi vasculare şi inflamaţia (fără extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamaţia, urmată de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evoluţie caracteristică inferior-temporală spre inferior-nazală;

e. **Testul genetic (standardul de aur în diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetică pozitivă prin apariţia unei mutaţii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (în 90% din cazuri sunt prezente mutaţiile majore, 11778G > A, 3460G > A, 14484T > C, iar în 10% din cazuri alte mutaţii minore).

**V. TRATAMENT**

a. Doze: Idebenona se administrează oral, doza zilnică recomandată fiind de 900 mg idebenonum pe zi - 300 mg X 3/zi.

b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni în primele 6 luni de tratament,

Monitorizarea constă în examinarea acuităţii vizuale, a câmpului vizual şi a percepţiei culorilor.

Monitorizarea tratamentului este necesară pentru:

- determinarea răspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorării acuităţii vizuale;

- evaluarea continuării ameliorării acuităţii vizuale (creşterea numărului de rânduri pe care pacientul e capabil să le citească între două evaluări succesive),

- confirmarea stabilizării bolii prin obţinerea aceloraşi rezultate între două evaluări succesive.

În situaţia în care, după primele şase luni de tratament, se confirmă răspunsul terapeutic, monitorizarea se continuă o dată la 6 luni.

c. Contraindicaţii: hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii săi.

d. Reacţii adverse: Idebenona are o bună tolerabilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind uşoare sau moderate ca intensitate (care nu necesită, în general, întreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoză.

**VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE.**

În vederea evaluării răspunsului la tratament se utilizează următoarele criterii:

- **recuperarea clinică relevantă (RCR)** care presupune îmbunătăţirea acuităţii vizuale cu cel puţin 10 litere (2 rânduri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienţii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar încă pot distinge ultimul rând de caractere, sau 5 litere (primul rând pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienţii care se aflau în imposibilitatea de a distinge cel mai mare rând de caractere;

- **stabilizare clinică relevantă (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticaţi precoce şi care au încă o vedere reziduală bună (în momentul iniţierii tratamentului) şi constă în menţinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuală sub logMAR 1.0).

**VII. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI.**

Se administrează Idebenona în doza zilnică de 900 mg/zi până când se observă un răspuns terapeutic, pentru o perioadă de maxim 24 de luni. Se fac evaluări la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul apariţiei răspunsului CRR (recuperare clinică relevantă).

a. Dacă răspunsul nu apare la primele evaluări, se poate continua tratamentul până la maxim 24 luni când medicul de specialitate oftalmolog va face o nouă evaluare clinică. Dacă la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observă niciun răspuns (în termeni de recuperare acuitate vizuală), terapia se opreşte, pentru că este foarte puţin probabil ca pacientul să mai răspundă.

b. Dacă pacientul răspunde (apare răspuns favorabil în termeni de recuperare acuitate vizuală) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continuă tratamentul până la faza de platou (aceleaşi valori între două evaluări succesive). Pacientul trebuie să continue tratamentul încă 1 an după faza de platou, pentru stabilizare, fără a depăşi însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

**VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.**

a. Absenţa răspunsului clinic - dacă nu există niciun răspuns în termeni de recuperare a acuităţii vizuale la primele evaluări sau până la maxim 24 luni de la iniţierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie întrerupt.

b. Dacă între două evaluări succesive nu se mai observă niciun beneficiu în termeni de recuperare a acuităţii vizuale (pacientul intră într-o fază de platou a recuperării acuităţii vizuale), tratamentul trebuie continuat încă 1 an şi apoi oprit, dar fără a depăşi însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

c. Manifestarea unei hipersensibilităţi la idebenona sau la oricare dintre excipienţi.

**IX. PRESCRIPTORI.**

Medici din specialitatea de oftalmologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM**

**BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)**

• Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulţi, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viaţa în pericol, cauzată de mutaţii ale codificării genei transtiretina.

• Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutaţii autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracţie minimă produsă de plexul coroid şi retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină şi vitamina A.

• Amiloidoza hATTR este o boală progresivă şi cu evoluţie fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială şi motorie), neuropatie autonomă şi/sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua şi a noua decadă a vieţii.

• Speranţa de viaţă este de obicei între 3 şi 15 ani de la debutul simptomelor, în funcţie de mutaţia TTR şi tabloul clinic. Pacienţii cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranţă de viaţă mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienţilor cu polineuropatie.

**I. Indicaţia:**

• PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină** (**amiloidoză hATTR**) **la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.**

• PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care ţinteşte în mod specific o secvenţă conservată genetic din regiunea 3' fără translaţii a tuturor ARNm ai TTR cu mutaţii şi de tip sălbatic.

• PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulaţie.

• Printr-un proces natural, numit **interferenţa ARN** (ARNi), PATISIRANUM provoacă **degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.**

**II. Criterii de includere pentru indicaţie**

• **Iniţierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/şi hematologie), 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)**

• Reducând concentraţiile serice de proteină TTR, tratamentul cu PATISIRANUM determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate şi **orice semne sau simptome oculare datorate deficienţei de vitamina A trebuie evaluate înainte de iniţierea tratamentului cu PATISIRANUM.**

• În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformaţii fetale. Prin urmare, **trebuie exclusă sarcina înainte de a iniţia PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace.**

**III. Tratament - Doze, condiţiile de scădere a dozelor:**

Doza recomandată de PATISIRANUM este de **300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni**.

Doza se calculează în funcţie de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienţii cu greutatea >/= 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

**Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi** la pacienţii trataţi cu PATISIRANUM.

**Premedicaţie necesară:**

Tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacţii asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puţin 60 minute înainte de iniţierea perfuziei:

• Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)

• Paracetamol oral (500 mg)

• Blocant intravenos al H1 (difenhidramină 50 mg sau echivalent)

• Blocant intravenos al H2 (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicaţiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicaţie cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puţin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM şi să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicaţii pentru a reduce riscul de RAP

**Doză omisă**

În cazul în care se omite o doză, PATISIRANUM trebuie administrat imediat ce este posibil. Dacă PATISIRANUM este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată conform schemei iniţiale de tratament a pacientului. Dacă PATISIRANUM este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior

**Mod de administrare**

PATISIRANUM este destinat administrării intravenoase. PATISIRANUM trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase

Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un **set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni.**

Seturile şi liniile de perfuzie trebuie **să nu conţină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).**

Soluţia diluată de **PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză iniţială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creştere la aproximativ 3 ml/min pentru partea rămasă din perfuzie**. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.

PATISIRANUM trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucţionat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariţiei posibile a infiltraţiei în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanţe nevezicante.

Pacientul trebuie ţinut sub observaţie în timpul perfuziei şi, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ţinut sub observaţie şi ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

**Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de PATISIRANUM pentru pacienţii care au tolerat bine cel puţin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării şi recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătăţii.**

**Durata tratamentului:**

• Tratamentul continuă la pacienţii cu indicaţia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului. În studiile clinice care au dus la înregistrarea produsului s-a observat după 9 luni de tratament cu PATISIRANUM oprirea sau inversarea progresiei bolii , semnificative statistic. Aceste rezultate au fost confirmate şi după 18 luni de tratament.

• Concentraţia serică media a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de PATISIRANUM 300 micrograme/kg; după doze repetate administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentraţiilor serice de TTR după 9 şi 18 luni de tratament au fost de 83% şi respectiv 84%.

• Reducerea concentraţiilor serice de TTR s-a menţinut în cazul administrării continue.

**IV. Criterii de excludere din tratament:**

• Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii

• Siguranţa şi eficacitatea PATISIRANUM la copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):**

• Dacă o femeie are intenţia de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM şi suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate şi să fi revenit la normal înainte să se încerce concepţia.

• În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepţia situaţiei în care femeia gravidă prezintă semne de deficienţă de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depăşească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea şi al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficienţă de vitamina A în trimestrul al treilea.

• La pacienţii trataţi cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienţii care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la >/= 2% dintre pacienţi) ale RAP au fost înroşirea tegumentelor, dorsalgia, greaţa, durerea abdominală, dispneea şi cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţia în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puţin 60 minute înainte de iniţierea perfuziei.

• **În cazul apariţiei unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei şi instituirea tratamentului medical** (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor.

• Administrarea perfuziei de PATISIRANUM **trebuie oprită în cazul unei RAP grave sau cu risc letal.**

• **Unii pacienţi care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicaţii, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**

• Reacţiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienţii trataţi cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) şi reacţiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacţie adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacţie asociată perfuziei (0,7%).

**Aparate, sisteme şi organe Reacţie adversă Frecvenţa**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Infecţii şi infestări | Bronşită | Frecvente |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Sinuzită | Frecvente |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Rinită | Frecvente |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări ale sistemului imunitar | Reacţie asociată | Foarte |

| | perfuziei | frecvente |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări acustice şi vestibulare | Vertij | Frecvente |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări respiratorii, toracice | Dispnee | Frecvente |

| şi mediastinale | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări gastro-intestinale | Dispepsie | Frecvente |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Afecţiuni cutanate şi ale | Eritem | Frecvente |

| ţesutului subcutanat | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări musculo-scheletice şi | Artralgie | Frecvente |

| ale ţesutului conjunctiv |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Spasme musculare | Frecvente |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări generale şi la nivelul | Edem periferic | Foarte |

| locului de administrare | | frecvente |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Extravazare | Mai puţin |

| | | frecvent |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

• Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de de laborator), în clinica universitară unde s-a iniţiat acest tip de tratament.

• În funcţie de rezultatele la controlul periodic, după cel puţin 6 luni de tratament, în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 1, un pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum şi viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 2.

**VII. Prescriptori**

• Tratamentul trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a amiloidozei, într-o clinică universitară de Neurologie şi/sau Hematologie, de către un medic neurolog sau hematolog.

• Tratamentul poate fi continuat şi de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitară prin care se derulează programul, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 254, cod (R001E): DCI ERDOSTEINUM**

**A. ADULŢI > 40 ANI**

**I. Definiţia afecţiunii**

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene şi parenhimului pulmonar ce determină obstrucţie difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările şi bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiţi pacienţi. Diagnosticul de BPOC necesită prezenţa obstrucţiei difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferenţa dintre cele mai mari două valori ale VEMS şi CV fiind < 150 ml;

- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;

- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Stadializarea afecţiunii se face în principal în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Stadiu | VEMS postbronhodilatator |

| | (% din valoarea prezisă) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| GOLD 1 | > 80% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| GOLD 2 | 50 - 79% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| GOLD 3 | 30 - 49% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| GOLD 4 | < 30% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Alte elemente ce influenţează deciziile terapeutice sunt:

- prezenţa bronşitei cronice definită prin prezenţa tusei şi expectoraţiei în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;

- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectoraţie) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);

- prezenţa bolilor cronice concomitente.

**III. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienţii:

- cu vârsta > 40 de ani (rezultă din definiţia BPOC);

- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiţiei de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;

- cu simptome de bronşită cronică (conform definiţiei de la pct. II);

- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiţiei de la pct. II);

- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puţin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acţiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acţiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistenţa criteriului anterior.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

**V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obişnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni şi maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);

- VEMS postbronhodilatator;

- numărului de exacerbări severe în ultimul an;

- bolilor cronice concomitente.

**VI. Criterii de excludere din tratament**

Erdosteina este contraindicată la pacienţii cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluţie şi în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienţii care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree);

- absenţa efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei şi expectoraţiei cronice, scăderea numărului de exacerbări).

**VII. Prescriptori:** Medici specialişti pneumologie şi medicină internă iniţiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**B. COPII ŞI ADOLESCENŢI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG**

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

**I. Indicaţii terapeutice:**

**Tratament secretolitic în** afecţiunile acute şi cronice bronhopulmonare care sunt însoţite de o tulburare a producţiei şi transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecţiunile acute şi cornice ale căilor respiratorii.

**II. Doze şi mod de administrare:**

- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi

- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi

- copii cu greutate corporală peste 30 kg şi adolescenţi: 10 ml suspensie orală x 2/zi

**III. Medici prescriptori:** Medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie medicină internă şi medicină de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 255, cod (R03AC13): DCI FORMOTEROLUM**

**I. Indicaţie terapeutică:**

Astmul Bronşic persistent, forme moderate şi severe, la pacienţi care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

**II. Diagnostic:**

A. Diagnostic de Astm Bronşic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp şi variază în intensitate):

• wheezing (respiraţie şuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)

• dificultăţi de respiraţie

• constricţie toracică

• tuse

- şi minim unul dintre:

• spirometrie cu creşterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% şi > 200 mL (ideal 400 mL);

• variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;

• hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC 20 < 8 mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT)

• dispnee

• şi/sau tuse cronică

• şi/sau producţie de spută

• constricţie toracică

- absenţa criteriilor de astm

**III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronşic) şi peste 18 ani (BPOC)

2. Diagnostic de astm bronşic persistent, forme moderate şi severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

**IV. Criterii de excludere:**

- Tratament primar al astmului bronşic

- Exacerbări severe de astm bronşic

- Tulburări majore de ritm cardiac

- Vârstă sub 12 ani (copii)

- Refuzul pacientului

**V. Tratament:**

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluţie de inhalat presurizată, se stabilesc în funcţie de tipul bolii şi gradul de severitate a bolii:

• Astm Bronşic.

Adulţi şi adolescenţi peste 12 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineaţa şi două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).

• Bronhopneumopatie cronică obstructivă

Adulţi peste 18 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).

Pacienţii nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

**VIII. Contraindicaţii:**

- Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienţi

- Tulburări majore de ritm cardiac

- Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie

- Tratament cu IMAO, antidepresive triciclice sau blocanţii beta-adrenergici

- În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

**IX. Prescriptori:**

a. Pentru astmul bronşic: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală,

b. Pentru BPOC: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 256, cod (R03AC18): DCI INDACATEROLUM**

**Definiţie**

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

**1. Indicaţii:**

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

**2. Criterii de includere a pacienţilor**

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

**1. Clinic**

a. Tuse

• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,

• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă

• predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee

• simptomul central în BPOC

• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;

• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic

• obezitate sau hipoponderalitate

• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate

• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),

• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),

• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

**2. Spirometric**

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi

- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

- CVF - capacitate vitală forţată

**3. Iniţierea tratamentului şi doze**

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu beta2 adrenergice şi antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conţinutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienţii cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

**4. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

**5. Întreruperea tratamentului**

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Agravarea bolii

- Apariţia efector sistemice.

- Apariţia efector cardiovasculare: creşterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT

- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacţii cardiovasculare

- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat.

**6. Prescriptori**

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 257, cod (R03AL04): DCI COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)**

**I. Indicaţie terapeutică:**

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreţinere pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi

**II. Diagnostic:**

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

• spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

• istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

• adult

• simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):

- dispnee

- şi/sau tuse cronică

- şi/sau producţie de spută

- senzaţie de constricţie toracică

• absenţa criteriilor de astm.

**III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de >/= 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţie cutanată

- Bronhospasm paradoxal

- Apariţia efectelor sistemice

- Efecte anticolinergice

- apariţia efectelor cardiovasculare: creşterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)

- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacţii cardiovasculare

- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat

- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**

Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 µg şi glicopironiu 43 µg/capsulă, constând în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeaşi oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii tratamentului.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

**VIII. Contraindicaţii:**

Hipersensibilitate la substanţele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienţi (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

**IX. Prescriptori:**

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Tabel Nr. 1**

**A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC >/= 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC >/= 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

**Note:**

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune

- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune

- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

**Tabel Nr. 2**

**Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Grad | Descriere |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc|

| | o pantă lină |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat |

| | datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din |

| | cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu|

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg |

| | aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am |

| | respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

**A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie|

| cel mai bine starea |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| EXEMPLU: Mă simt foarte| | Mă simt foarte rău | SCOR |

| bine | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu tuşesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin | |

| | | de mucus/secreţii | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu am secreţii/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul | |

| | | foarte încărcat | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu îmi simt pieptul | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când | |

| încărcat deloc | | urc o pantă sau urc | |

| | | scările | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu obosesc atunci când | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat| |

| urc o pantă sau urc | | în desfăşurarea | |

| scările | | activităţilor casnice | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu sunt deloc limitat | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător | |

| în desfăşurarea | | să plec de acasă din | |

| activităţilor casnice | | cauza condiţiei mele | |

| | | pulmonare | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Sunt încrezător să plec| 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza| |

| de acasă în ciuda | | condiţiei mele | |

| condiţiei mele | | pulmonare | |

| pulmonare | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Scorul Total | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 258, cod (R03AL05): DCI COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)**

**I. Indicaţie terapeutică:**

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

**II. Diagnostic:**

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):

• dispnee

• şi/sau tuse cronică

• şi/sau producţie de spută

• constricţie toracică

- absenţa criteriilor de astm

**III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (anexa 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de >/= 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**

- Intoleranţă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**

Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12 mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

**VIII. Contraindicaţii:**

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanţe active

**IX. Prescriptori:**

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

ANEXA 1

**Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC >/= 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC >/= 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune

- LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acţiune

- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

ANEXA 2

**Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie**|

| **cel mai bine starea** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **EXEMPLU: Mă simt** | | **Mă simt foarte rău** | **SCOR** |

| **foarte bine** | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu tuşesc niciodată| \_ \_ \_ \_ \_ \_ | Pieptul meu este | |

| | (0)(1)(2)(3)(4)(5) | plin de mucus/ | |

| | | secreţii | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu am secreţii/ | \_ \_ \_ \_ \_ \_ | Îmi simt pieptul | |

| mucus | (0)(1)(2)(3)(4)(5) | foarte încărcat | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu îmi simt pieptul| \_ \_ \_ \_ \_ \_ | Obosesc atunci când| |

| încărcat deloc | (0)(1)(2)(3)(4)(5) | urc o pantă sau urc| |

| | | scările | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu obosesc atunci | \_ \_ \_ \_ \_ \_ | Mă simt foarte | |

| când urc o pantă | (0)(1)(2)(3)(4)(5) | limitat în | |

| sau urc scările | | desfăşurarea | |

| | | activităţilor | |

| | | casnice | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu sunt deloc | \_ \_ \_ \_ \_ \_ | Nu mă simt | |

| limitat în | (0)(1)(2)(3)(4)(5) | încrezător să plec | |

| desfăşurarea | | de acasă din cauza | |

| activităţilor | | condiţiei mele | |

| casnice | | pulmonare | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Sunt încrezător să | \_ \_ \_ \_ \_ \_ | Nu pot dormi din | |

| plec de acasă în | (0)(1)(2)(3)(4)(5) | cauza condiţiei | |

| ciuda condiţiei | | mele pulmonare | |

| mele pulmonare | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Am multă energie | \_ \_ \_ \_ \_ \_ | Nu am energie deloc| |

| | (0)(1)(2)(3)(4)(5) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| **Scorul Total** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

**Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Grad | Descriere |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc|

| | o pantă lină |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat |

| | datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din |

| | cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu|

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg |

| | aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am |

| | respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 259, cod (R03AL06): DCI COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)**

**I. Indicaţie terapeutică:**

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

**II. Diagnostic:**

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):

• dispnee

• şi/sau tuse cronică

• şi/sau producţie de spută

• constricţie toracică

- absenţa criteriilor de astm

**III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel nr. 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de >/= 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**

- Intoleranţă la Clorura de benzalconiu, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.

- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**

Doze: Doza recomandată este de 5 mcg tiotropiu şi 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeaşi oră.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

**VIII. Contraindicaţii:**

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienţi

**IX. Prescriptori:**

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Tabel nr. 1**

**Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC >/= 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC >/= 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

**Note:**

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune

- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune

- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

**Tabel Nr. 2**

**Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie|

| cel mai bine starea |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| EXEMPLU: Mă simt foarte| | Mă simt foarte rău | SCOR |

| bine | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu tuşesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin | |

| | | de mucus/secreţii | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu am secreţii/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul | |

| | | foarte încărcat | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu îmi simt pieptul | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când | |

| încărcat deloc | | urc o pantă sau urc | |

| | | scările | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu obosesc atunci când | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat| |

| urc o pantă sau urc | | în desfăşurarea | |

| scările | | activităţilor casnice | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Nu sunt deloc limitat | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător | |

| în desfăşurarea | | să plec de acasă din | |

| activităţilor casnice | | cauza condiţiei mele | |

| | | pulmonare | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Sunt încrezător să plec| 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza| |

| de acasă în ciuda | | condiţiei mele | |

| condiţiei mele | | pulmonare | |

| pulmonare | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Scorul Total | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

**Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Grad | Descriere |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc|

| | o pantă lină |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat |

| | datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din |

| | cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu|

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg |

| | aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am |

| | respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 260, cod (R03BB06): DCI GLICOPIRONIUM**

**I. Definiţie**

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

**II. Indicaţii:**

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

**III. Criterii de includere a pacienţilor**

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

**1. Clinic**

a. Tuse

• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,

• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă

• predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee

• simptomul central în BPOC

• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;

• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic

• obezitate sau hipoponderalitate

• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate

• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),

• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),

• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

**2. Spirometric.**

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi

- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

- CVF - capacitate vitală forţată

**IV. Iniţierea tratamentului şi doze**

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

**VI. Întreruperea tratamentului**

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Efecte anticolinergice

**VII. Prescriptori**

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 261 cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM***

***I. Indicaţii terapeutice:***

*Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat (30 UI/ml - 1500 UI/ml)*

***II. Criterii de includere:***

*1. adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani*

*2. diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA);*

*3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):*

*a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;*

*b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);*

*4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:*

*a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);*

*b) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);*

*5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:*

*a) control redus al simptomelor (scor ACT < 20 sau scor ACQ > 1,5)*

*b) exacerbări frecvente (= 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (= 1/an) care necesită spitalizare*

***III. Criterii de excludere:***

*Hipersensibilitate/intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi*

***IV. Tratament:***

*Posologie:*

*Doza şi frecvenţa administrării adecvate de Xolair pentru aceste afecţiuni sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de IgE (Ul/ml), determinată înainte de începerea tratamentului şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie sa li se determine concentraţia IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei.*

*Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.*

*Doza administrată şi intervalul în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa 2).*

*Omalizumab nu trebuie administrat pacienţilor care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentraţiei plasmatice de IgE sau ale greutăţii corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.*

*Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni*

*1. Durata: Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.*

*2. Mod de administrare*

*Omalizumab se administrează injectabil subcutanat. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.*

*Pacienţii fără antecedente cunoscute de anafilaxie îşi pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de un aparţinător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabileşte că acest lucru este adecvat. Pacientul sau aparţinătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare şi la recunoaşterea primelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse grave.*

*3. Reacţii adverse posibile*

*În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost cefaleea şi reacţiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamaţie, eritem şi prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacţii au avut o severitate uşoară sau moderată.*

*Raportarea reacţiilor adverse: profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).*

***V. Atenţionări şi precauţii pentru utilizare***

*1. Reacţii alergice de tip 1*

*Dacă apar alte reacţii alergice grave sau o reacţie anafilactică, administrarea omalizumab trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat tratament adecvat. Pacienţii trebuie informaţi că sunt posibile reacţii de acest tip şi, în cazul apariţiei reacţiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.*

*2. Boala serului*

*Boala serului şi reacţii asemănătoare bolii serului, care sunt reacţii alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienţii trataţi cu anticorpi monoclonali umanizaţi, din care face parte omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1 - 5 zile de la administrarea primei injecţii sau a injecţiilor ulterioare, şi după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrita/artralgii, erupţii cutanate (urticarie sau alte forme), febră şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecţiuni, iar pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice simptome suspectate.*

*3. Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

*Rar, pacienţii cu astm sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.*

*În cazuri rare, pacienţii trataţi cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică şi vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administraţi oral.*

*La aceşti pacienţi, medicul trebuie să fie atent la apariţia eozinofiliei marcate, erupţiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicaţiilor cardiace şi/sau neuropatiei.*

*În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menţionate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.*

*4. Infestări parazitare (helminţi)*

*IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Este necesară prudenţa la pacienţii cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice.*

*În cazul în care pacienţii nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.*

*5. Omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloza bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacţiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopică sau rinita alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecţiuni.*

*6. Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu tulburări autoimune, condiţii mediate de complexe imune sau cu insuficienţă renală sau hepatică pre-existente. Se recomandă prudenţa atunci când omalizumab este administrat la aceste populaţii de pacienţi.*

*7. După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administraţi sistemic sau inhalator. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.*

***VI. Monitorizarea tratamentului:***

*Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:*

*- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 şi 4);*

*- frecvenţa exacerbărilor severe;*

*- spirometrii minim 3 pe an*

*Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:*

*- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);*

*- răspuns parţial favorabil (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);*

*- răspuns nefavorabil sau agravare*

*Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns favorabil (complet sau parţial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.*

*Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

***Întreruperea tratamentului cu Omalizumab***

*a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;*

*b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent.*

***VIII. Prescriptori***

*Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică.*

**#M12**

ANEXA 1

***Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Corticosteroid inhalator*** *|* ***doză zilnică (mcg) (doza măsurată)****|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***Mică*** *|* ***Medie*** *|* ***Mare*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (CFC) |* ***200 - 500*** *|* ***500 - 1000*** *|* ***>/= 1000*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (HFA) |* ***100 - 200*** *|* ***200 - 400*** *|* ***>/= 400*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Budesonidă (DPI) |* ***200 - 400*** *|* ***400 - 800*** *|* ***>/= 800*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ciclesonidă (HFA) |* ***80 - 160*** *|* ***160 - 320*** *|* ***>/= 320*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă furoat (DPI) |* ***100*** *|* ***n/a*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (DPI) |* ***100 - 250*** *|* ***250 - 500*** *|* ***>/= 500*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (HFA) |* ***100 - 250*** *|* ***250 - 500*** *|* ***>/= 500*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Mometazonă furoat |* ***110 - 220*** *|* ***220 - 440*** *|* ***>/= 440*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Triamcinolon acetonid |* ***400 - 1000****|* ***1000 - 2000****|* ***>/= 2000*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Corticosteroid inhalator*** *|* ***doză zilnică (mcg) (doza măsurată)****|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***Mică*** *|* ***Medie*** *|* ***Mare*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (CFC) |* ***100 - 200*** *|* ***200 - 400*** *|* ***>/= 400*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (HFA) |* ***50 - 100*** *|* ***100 - 200*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Budesonidă (DPI) |* ***100 - 200*** *|* ***200 - 400*** *|* ***>/= 400*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Budesonidă (nebulizator) |* ***250 - 500*** *|* ***500 - 1000*** *|* ***>/= 1000*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ciclesonidă (HFA) |* ***80*** *|* ***80 - 160*** *|* ***>/= 160*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă furoat (DPI) |* ***50*** *|* ***n/a*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (DPI) |* ***50 - 100*** *|* ***100 - 200*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (HFA) |* ***50 - 100*** *|* ***100 - 200*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Mometazonă furoat |* ***100*** *|* ***200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M12**

ANEXA 2

***Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:***

*- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;*

*- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;*

*- fond închis - nu se administrează.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Concentraţie*** *|* ***Greutate corporală (kg)*** *|*

*|* ***iniţială IgE*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |> 20|> 25|> 30|> 40|> 50|> 60|> 70|> 80|> 90 |> 125|*

*|* ***(UI/ml)*** *|- 25|- 30|- 40|- 50|- 60|- 70|- 80|- 90|- 125|- 150|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| > 30 - 100 | 75 75 75 150 150 150 150 150 300 300|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| > 100 - 200 | 150 150 150 300 300 300 300 300 450 600|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|* ***\_\_\_\_****|*

*| > 200 - 300 | 150 150 225 300 300 450 450 450 600* ***|******375****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|* ***\_\_\_\_\_|*** *|*

*| > 300 - 400 | 225 225 300 450 450 450 600 600* ***| 450 525****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*** *|*

*| > 400 - 500 | 225 300 450 450 600 600* ***|375 375 525 600****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|* ***\_\_\_\_|******\_\_\_\_****|*

*| > 500 - 600 | 300 300 450 600 600* ***|375 450 450 600*** *|####|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|* ***\_\_\_\_\_******\_\_\_\_|*** *\_\_\_\_\_|####|*

*| > 600 - 700 | 300****|*** *225* ***|****450 600* ***|375 450 450 525*** *|##########|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|****\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*** *|##########|*

*| > 700 - 800 |* ***225 225 300 375 450 450 525 600*** *|##########|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_|##########|*

*| > 800 - 900 |* ***225 225 300 375 450 525 600*** *|###############|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_|###############|*

*| > 900 - 1000 |* ***225 300 375 450 525 600*** *|####################|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_|####################|*

*| > 1000 - 1100 |* ***225 300 375 450 600*** *|#########################|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |#########################|*

*| > 1100 - 1200 |* ***300 300 450 525 600*** *|#########################|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_|#########################|*

*| > 1200 - 1300 |* ***300 375 450 525*** *|##############################|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |##############################|*

*| > 1300 - 1500 |* ***300 375 525 600*** *|##############################|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M12**

ANEXA 3

***Chestionar privind controlul asupra astmului (ACTTM) - adulţi şi adolescenţi***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul*** *|*

*|* ***să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la*** *|*

*|* ***şcoală sau acasă?*** *|*

*| |*

*| Tot timpul Majoritatea O parte din Puţin timp Niciodată |*

*| timpului timp |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de*** *|*

*|* ***respiraţie?*** *|*

*| |*

*| Mai mult O dată pe zi De 3 - 6 ori O dată sau Deloc |*

*| de o dată pe săptămână de două ori |*

*| pe zi pe săptămână |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul*** *|*

*|* ***nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza*** *|*

*|* ***simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie*** *|*

*|* ***dificilă, apăsare sau durere în piept)?*** *|*

*| |*

*| 4 sau mai 2 - 3 nopţi O dată pe O dată sau Deloc |*

*| multe nopţi pe săptămână săptămână de două ori |*

*| pe |*

*| săptămână |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de*** *|*

*|* ***criză, prin inhalator sau nebulizator?*** *|*

*| |*

*| De 3 sau De 1 sau 2 De 2 sau 3 O dată pe Deloc |*

*| mai multe ori pe zi ori pe săptămână |*

*| ori pe zi săptămână sau mai |*

*| puţin |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs.*** *|*

*|* ***în ultimele 4 săptămâni?*** *|*

*| |*

*| Nu a fost Slab Oarecum Bine Controlat |*

*| controlat controlat controlat controlat pe deplin |*

*| deloc |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Interpretare***

*25 - astm perfect controlat*

*20 - 24 - astm bine controlat*

*15 - 20 - astm parţial controlat*

*< 15 - astm necontrolat*

***Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 şi 11 ani. (C-ACT)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***1. Cum stai cu astmul azi?*** *|*

*| Foarte rău Rău Bine Foarte bine |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***2. Cât de mult te supără când când alergi, faci gimnastică sau faci*** *|*

*|* ***sport?*** *|*

*| |*

*| E o mare E o E o Nu e o problemă |*

*| problemă, problemă mică |*

*| nu pot şi nu îmi problemă, |*

*| face ceea place dar e în |*

*| ce vreau regulă |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***3. Tuşeşti din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Da, tot Da, cea Da, câteodată Nu, niciodată |*

*| timpul mai mare |*

*| parte a |*

*| timpului |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***4. Te trezeşti noaptea din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Da, tot Da, cea Da, câteodată Nu, niciodată |*

*| timpul mai mare |*

*| parte a |*

*| timpului |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul*** *|*

*|* ***dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?*** *|*

*| |*

*| Niciuna 1 - 3 4 - 10 11 - 18 19 - 24 zilnic |*

*| zile zile zile zile |*

*| 5 4 3 2 1 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat şuierător*** *|*

*|* ***copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Niciuna 1 - 3 4 - 10 11 - 18 19 - 24 zilnic |*

*| zile zile zile zile |*

*| 5 4 3 2 1 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul*** *|*

*|* ***dumneavoastră din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Niciunul 1 - 3 4 - 10 11 - 18 19 - 24 zilnic |*

*| zile zile zile zile |*

*| 5 4 3 2 1 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Interpretare:***

*25 - astm perfect controlat*

*20 - 24 - astm bine controlat*

*15 - 20 - astm parţial controlat*

*< 15 - astm necontrolat*

**#M12**

ANEXA 4

***Asthma Control Questionnaire (R) (ACQ)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 1. În ultimele 7 zile, cât de des | 0 Niciodată |*

*|* ***v-aţi trezit****, în medie, noaptea, | 1 Rareori |*

*|* ***din cauza astmului****? | 2 De puţine ori |*

*| | 3 De câteva ori |*

*| | 4 De multe ori |*

*| | 5 De foarte multe ori |*

*| | 6 Nu am putut să dorm din |*

*| | cauza astmului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. În ultimele 7 zile, cât de | 0 Nu am avut simptome |*

*|* ***grave au fost****, în medie, | 1 Simptome foarte slabe |*

*|* ***simptomele dvs. de astm****, când | 2 Simptome slabe |*

*|* ***v-aţi trezit*** *dimineaţa? | 3 Simptome moderate |*

*| | 4 Simptome destul de grave |*

*| | 5 Simptome grave |*

*| | 6 Simptome foarte grave |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3. În ultimele 7 zile, cât de | 0 Deloc limitat/ă |*

*| limitat/ă aţi fost, în general, în | 1 Foarte puţin limitat/ă |*

*|* ***activităţile dvs.*** *din cauza | 2 Puţin limitat/ă |*

*| astmului? | 3 Moderat limitat/ă |*

*| | 4 Foarte limitat/ă |*

*| | 5 Extrem de limitat/ă |*

*| | 6 Total limitat/ă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4. În ultimele 7 zile, câtă* ***lipsă*** *| 0 Deloc |*

*|* ***de aer*** *aţi simţit, în general, din | 1 Foarte puţină |*

*| cauza astmului? | 2 Puţină |*

*| | 3 Moderată |*

*| | 4 Destul de multă |*

*| | 5 Multă |*

*| | 6 Foarte multă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5. În ultimele 7 zile, cât timp | 0 Niciodată |*

*| aţi avut, în general,* ***un hârâit în*** *| 1 Rareori |*

*|* ***piept****? | 2 Puţin timp |*

*| | 3 O perioadă moderată de timp |*

*| | 4 Mult timp |*

*| | 5 Cea mai mare parte din timp |*

*| | 6 Tot timpul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6. În ultimele 7 zile, câte | 0 Deloc |*

*|* ***pufuri/inhalaţii*** *cu | 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în |*

*| bronhodilatator cu* ***acţiune pe*** *| cele mai multe zile |*

*|* ***termen scurt*** *(ex. Ventolin/ | 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în |*

*| Bricanyl) aţi folosit, în medie, | cele mai multe zile |*

*| în fiecare zi? | 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în |*

*| (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să | cele mai multe zile |*

*| răspundeţi la această întrebare, | 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în |*

*| vă rugăm să cereţi ajutor) | cele mai multe zile |*

*| | 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în |*

*| | cele mai multe zile |*

*| | 6 Mai mult de 16 pufuri/ |*

*| | inhalaţii în cele mai multe |*

*| | zile |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Interpretare***

*0.0 - 0.75 - total controlat*

*0.75 - 1.5 - parţial controlat*

*> 1.5 - necontrolat*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 262, cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM**

**1. Indicaţii terapeutice**

Benralizumab este indicat ca tratament de întreţinere add-on la pacienţii adulţi cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus β-agonişti cu durată lungă de acţiune.

**a) Criterii de includere în tratamentul cu benralizumab**

1) Vârsta peste 18 ani (adulţi)

2) Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA).

3) Eozinofile în sângele periferic: >/= 300 celule/µl la iniţierea tratamentului sau >/= 150 celule/µl la cei trataţi intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral) >/= 8 mg/zi (8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);

Vechimea analizelor să nu depăşească 12 luni.

4) Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);

b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete);

5) Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una dintre:

a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

b. exacerbări frecvente (>/= 2/an) care necesită corticosteroizi oral şi/sau injectabil de scurtă durată, sau >/= 1 exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe (>/= 1/an) care necesită spitalizare.

**b) Criterii de excludere a tratamentului cu benralizumab**

1) Hipesensibilitate/intoleranţă la benzalizumab sau la unul din excipienţi

2) Necomplianţă, în opinia medicului curant

3) Sarcină

Este de preferat să fie evitată utilizarea benralizumab în timpul sarcinii. Administrarea sa la femei însărcinate trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

4) Alăptare

Trebuie luată decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/oprire a utilizării benralizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

**c) Precauţii**

Pacienţii cu infecţii helmintice preexistente cunoscute: trebuie trataţi înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecţie helmintică ce nu răspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecţiei helmintice.

**2. Posologie şi mod de administrare**

**2.1. Posologie**

**Doza recomandată** este de 30 mg, administrată prin injecţie subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Dacă la data planificată este omisă o injecţie, schema terapeutică trebuie reluată cât mai curând posibil, conform shemei de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.

**Durata terapiei:** benralizumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puţin anual, în funcţie de severitatea afecţiunii şi controlul exacerbărilor.

**2.2. Mod de administrare**

Benralizumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul braţului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu induraţii.

Administrarea benralizumab se poate face de către un profesionist în domeniul sănătăţii sau de o persoană care are în grijă pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul părţii superioare a braţului, a coapsei sau a abdomenului.

Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienţii care au deja experienţă cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucţiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată şi a informaţiilor despre semnele şi simptomele reacţiilor de hipersensibilitate, şi dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.

Pacienţii cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizaţi o perioadă de timp adecvată după administrarea tratamentului. La primele administrări, pacientul va fi supravegheat pentru o perioadă de 2 ore.

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei orale după iniţierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat şi sub supravegherea unui medic.

Pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după iniţierea tratamentului.

Exacerbările acute ale astmului apărute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, şi trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbărilor.

Nu este recomandată administrarea benralizumab concomitent cu altă terapie biologică pentru astm (nu există argumente în studii clinice).

**2.3. Reacţii adverse posibile**

**Reacţii de hipersensibilitate:** Reacţii acute sistemice incluzând reacţii anafilactice şi reacţii de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupţie cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar şi cu debut întârziat (câteva zile).

În cazul unei reacţii de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

**Alte reacţii adverse frecvente** pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare

**Raportarea reacţiilor adverse.** Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adverse suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).

**2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab**

Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puţin o dată pe an privind severitatea bolii şi gradului de control al exacerbărilor prin următorii parametri cu valorile preexistente tratamentului cu benzalizumab:

1. controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 2 şi 3);

2. frecvenţa exacerbărilor severe;

3. spirometrii seriate minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);

2. **răspuns parţial favorabil** (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. **răspuns nefavorabil** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine efectul favorabil (complet sau parţial).

**2.5. Oprirea tratamentului cu benralizumab**

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicaţiei medicale;

2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

**2.6. Prescriptori**

Medicii din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică.

ANEXA 1

**Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Corticosteroid inhalator** | **doză zilnică (mcg) (doză măsurată)** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | **Mică** | **Medie** | **Mare** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Beclometazonă dipropionat (CFC)| 200 - 500 | 500 - 1000 | >/= 1000 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Beclometazonă dipropionat (HFA)| 100 - 200 | 200 - 400 | >/= 400 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Budesonidă (DPI) | 200 - 400 | 400 - 800 | >/= 800 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ciclesonidă (HFA) | 80 - 160 | 160 - 320 | >/= 320 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Fluticazonă furoat (DPI) | 100 | n/a | >/= 200 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Fluticazonă propionat (DPI) | 100 - 250 | 250 - 500 | >/= 500 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Fluticazonă propionat (HFA) | 100 - 250 | 250 - 500 | >/= 500 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Mometazonă furoat | 110 - 220 | 220 - 440 | >/= 440 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Triamcinolon acetonid | 400 - 1000 | 1000 - 2000| >/= 2000 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

ANEXA 2

**Chestionar privind controlul asupra astmului (ACTTM)**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul** |

| **să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la** |

| **şcoală sau acasă?** |

| Tot timpul Majoritatea O parte din Puţin timp Niciodată |

| timpului timp |

| 1 2 3 4 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de** |

| **respiraţie?** |

| Mai mult O dată pe zi De 3 - 6 ori O dată sau Deloc |

| de o dată pe săptămână de două ori |

| pe zi pe |

| săptămână |

| 1 2 3 4 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul** |

| **nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza** |

| **simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie** |

| **dificilă, apăsare sau durere în piept)?** |

| 4 sau mai 2 - 3 nopţi O dată pe O dată sau Deloc |

| multe pe săptămână săptămână de două ori |

| nopţi pe |

| săptămână |

| 1 2 3 4 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de** |

| **criză, prin inhalator sau nebulizator?** |

| De 3 sau De 1 sau 2 De 2 sau 3 O dată pe Deloc |

| mai multe ori pe zi ori pe săptămână |

| ori pe zi săptămână sau mai |

| puţin |

| 1 2 3 4 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs.** |

| **în ultimele 4 săptămâni?** |

| Nu a fost Slab Oarecum Bine Controlat |

| controlat controlat controlat controlat pe deplin |

| deloc |

| 1 2 3 4 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

ANEXA 3

**Asthma Control Questionnaire(R) (ACQ)**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 1. În ultimele 7 zile, cât de des | 0 Niciodată |

| **v-aţi trezit**, în medie, noaptea, **din**| 1 Rareori |

| **cauza astmului**? | 2 De puţine ori |

| | 3 De câteva ori |

| | 4 De multe ori |

| | 5 De foarte multe ori |

| | 6 Nu am putut să dorm din |

| | cauza astmului |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2. În ultimele 7 zile, cât de **grave** | 0 Nu am avut simptome |

| **au fost**, în medie, **simptomele dvs.** | 1 Simptome foarte slabe |

| **de astm**, când **v-aţi trezit** | 2 Simptome slabe |

| dimineaţa? | 3 Simptome moderate |

| | 4 Simptome destul de grave |

| | 5 Simptome grave |

| | 6 Simptome foarte grave |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3. În ultimele 7 zile, cât de | 0 Deloc limitat/ă |

| limitat/ă aţi fost, în general, în | 1 Foarte puţin limitat/ă |

| **activităţile dvs.** din cauza | 2 Puţin limitat/ă |

| astmului? | 3 Moderat limitat/ă |

| | 4 Foarte limitat/ă |

| | 5 Extrem de limitat/ă |

| | 6 Total limitat/ă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de**| 0 Deloc |

| **aer** aţi simţit, în general, din | 1 Foarte puţină |

| cauza astmului? | 2 Puţină |

| | 3 Moderată |

| | 4 Destul de multă |

| | 5 Multă |

| | 6 Foarte multă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi | 0 Niciodată |

| avut, în general, **un hârâit în** | 1 Rareori |

| **piept**? | 2 Puţin timp |

| | 3 O perioadă moderată de timp |

| | 4 Mult timp |

| | 5 Cea mai mare parte din timp |

| | 6 Tot timpul |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/** | 0 Deloc |

| **inhalaţii** cu bronhodilatator **cu** | 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în |

| **acţiune pe termen scurt** (ex. | cele mai multe zile |

| Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în | 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în |

| medie, în fiecare zi? | cele mai multe zile |

| (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să | 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în |

| răspundeţi la această întrebare, vă | cele mai multe zile |

| rugăm să cereţi ajutor) | 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în |

| | cele mai multe zile |

| | 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în |

| | cele mai multe zile |

| | 6 Mai mult de 16 pufuri/ |

| | inhalaţii în cele mai multe |

| | zile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM***

***1. INDICAŢII TERAPEUTICE***

*a. în monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni şi având greutate mai mare de 7 kg cât şi adolescenţilor şi adulţilor cu fibroză chistică (FC)/mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutaţii de sincronizare (mutaţii de clasa III) la nivelul genei CFTR:* ***G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R****.*

*b. în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutaţie* ***R117H*** *a genei CFTR (vezi specificaţii în tabel 1).*

*c. în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 6 ani şi peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puţin o mutaţie* ***F508del*** *la nivelul genei CFTR.*

***2. CRITERII DE INCLUDERE***

*• Pacienţii diagnosticaţi cu fibroză chistică având una din mutaţiile mai sus menţionate*

*• Vârsta peste 12 luni şi greutatea >/= 7 kg dar < 25 kg pentru preparatul sub formă de granule*

*• Vârsta peste 6 ani şi greutate de cel puţin 25 kg, adolescenţi şi adulţi, pentru preparatul sub formă de comprimate*

*• Toţi pacienţii trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului*

*• Test genetic care să confirme prezenţa uneia din mutaţiile menţionate anterior*

*• Consimţământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii sau părinţii respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere şi de oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

***3. CRITERII DE EXCLUDERE***

*• Pacienţii cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutaţiile menţionate anterior*

*• Refuzul semnării consimţământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

*• Pacienţii cu intoleranţă la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză*

***4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI***

*Testul sudorii trebuie efectuat, la 6 - 8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficienţă şi pentru verificarea complianţei la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului şi ulterior anual la acei pacienţi ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceloraşi cerinţe de eficienţă şi complianţă.*

***a) Absenţa eficienţei tratamentului***

*Se consideră că tratamentul* ***este eficient*** *dacă:*

*- Valoarea obţinută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau*

*- Valoarea obţinută la Testul sudorii scade cu cel puţin 30% din valoarea iniţială*

***Notă:*** *în cazul în care testul sudorii iniţial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficienţa va fi demonstrată prin creşterea FEV1 cu cel puţin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior iniţierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.*

***Notă:*** *în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidenţiază, se vor verifica iniţial complianţa la tratament şi corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicaţie concomitentă) şi apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după această analiză, în vederea aprecierii eficienţei.*

***b) Pacient necompliant la evaluările periodice***

***c) Renunţarea la tratament din partea pacientului***

***d) Întreruperea din cauza reacţiilor adverse***

***e) Creşteri semnificative ale transaminazelor*** *(de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creşte de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate.*

*Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului şi se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.*

***5. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE***

*Ivacaftor se poate iniţia doar de către medicii cu experienţă în diagnosticarea, evaluarea şi tratamentul fibrozei chistice şi doar la pacienţii cu mutaţiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa uneia din mutaţiile indicate în criteriile de includere.*

*• Pentru cazurile ce prezintă varianta poli-T (5T sau 7T dar şi nu 9T) identificate în asociere cu mutaţia* ***R117H*** *la adolescenţii aflaţi la vârstă postpubertală va fi iniţiată terapia doar dacă aceştia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau dacă este evidenţiată anomalia de funcţie a CFTR.*

***Ivacaftor în monoterapie:***

*Pacienţii cu vârsta de cel puţin 6 luni - forma granule*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutate | Doza | Doza |*

*| | | zilnică|*

*| | | totală |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 5 kg şi | 25 mg pe cale orală o dată la 12 ore, | 50 mg |*

*| < 7 kg | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 7 kg şi | 50 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 100 mg |*

*| < 14 kg | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 14 kg şi| 75 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 150 mg |*

*| < 25 kg | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Pacienţii cu vârsta de > 6 ani şi cu greutate >/= 25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).*

***Ivacaftor în asociere:*** *a se vedea protocolul R07AX32*

***Administrare:***

*Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice.*

*Comprimate: Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.*

*Granule în plic: Fiecare plic este numai pentru folosinţă unică şi trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicaţie. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatură având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisă amestecarea cu lichide foarte fierbinţi.*

***Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii.***

***Contraindicaţii:*** *Ivacaftor nu se administrează la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, la pacienţi cu unele afecţiuni ereditare rare (de tipul intoleranţei la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbţie de glucoză sau galactoză).*

***Administrarea Ivacaftor - tabel 1***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| • Ivacaftor | • Oral |* ***• >/= 12 luni*** *| • Copiii având minim 12 luni|*

*| | | | şi minim 7 kg care prezintă |*

*| | |* ***• Greutate >/=*** *| una din următoarele mutaţii |*

*| | |* ***7 kg şi < 14*** *| (gating mutations) G551D, |*

*| | |* ***kg: 50 mg*** *| G1244E, G1349D, G178R, |*

*| | |* ***granule x 2/zi*** *| G551S, S1251N, S1255P, |*

*| | | | S549N, S549R. |*

*| | |* ***• Greutate >/=*** *| • R117H 5T sau 7T (dar nu şi|*

*| | |* ***14 kg şi < 25*** *| cei cu 9T) - la acei |*

*| | |* ***kg: 75 mg*** *| adolescenţi cu vârstă |*

*| | |* ***granule x 2/zi*** *| postpubertală dacă: |*

*| | | | Prezintă manifestări clinice|*

*| | |* ***• Greutate >/=*** *| fenotipice de fibroză |*

*| | |* ***25 kg: 150 mg*** *| chistică sau evidenţa |*

*| | |* ***(sub formă de*** *| anomaliei de funcţie a CFTR |*

*| | |* ***tablete) x 2/zi****| • Ca asociere, tripla |*

*| | | | terapie cu ivacaftor/ |*

*| | | | tezacaftor/elexacaftor la |*

*| | | | pacienţii cu vârsta de 6 ani|*

*| | | | şi peste conform protocol |*

*| | | | R07AX32 |*

*| | | | • Nu se recomandă celor cu |*

*| | | | screening pozitiv dar cu |*

*| | | | diagnostic incert de fibroză|*

*| | | | chistică |*

*| | | | |*

*| | | | •* ***Monitorizare*** *|*

*| | | | • Funcţia hepatică la |*

*| | | | fiecare 3 luni, în primul an|*

*| | | | de tratament, apoi anual. |*

*| | | | • Examen oftalmologic |*

*| | | | înaintea începerii |*

*| | | | tratamentului şi ulterior |*

*| | | | anual la copiii cu vârstă |*

*| | | | sub 12 ani. |*

*| | | | • Testul sudorii înaintea |*

*| | | | începerii tratamentului şi |*

*| | | | la 6 - 8 săptămâni de la |*

*| | | | începerea tratamentului, la |*

*| | | | 6 luni apoi anual. |*

*| | | | • Elastaza în materii fecale|*

*| | | | înaintea începerii |*

*| | | | tratamentului şi ulterior |*

*| | | | după 6 luni, la copiii cu |*

*| | | | vârsta între 2 şi 6 ani. |*

*| | | | • Administrarea se face la o|*

*| | | | masă ce conţine grăsimi. |*

*| | | | • Plicurile (granule) se |*

*| | | | amestecă cu o linguriţă |*

*| | | | (5 ml) de alimente - piure |*

*| | | | fructe, iaurt, lapte sau suc|*

*| | | | aflate la temperatura |*

*| | | | camerei. După amestecare se |*

*| | | | pot administra în maximum |*

*| | | | 1 oră. |*

*| | | | • Tabletele se înghit |*

*| | | | întregi, nu se mestecă, nu |*

*| | | | se pisează. |*

*| | | | • Dozele se administrează la|*

*| | | | circa 12 ore interval. |*

*| | | | • Nu se administrează cu suc|*

*| | | | de grape-fruit sau de |*

*| | | | portocale roşii. |*

*| | | | • Se verifică întotdeauna |*

*| | | | posibilele interacţiuni |*

*| | | | medicamentoase cu |*

*| | | | tratamentul preexistent sau |*

*| | | | cu cel recomandat la un |*

*| | | | moment dat (vezi tabel |*

*| | | | interacţiuni). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Atenţionări şi precauţii speciale:***

*Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză şi ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.*

*Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A şi la pacienţii cu afectare hepatică sau renală semnificativă.*

*În eventualitatea unei creşteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creşte de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă şi trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creşterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Afectare hepatică | Doză |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uşoară (Child-Pugh Class A) |* ***Nu necesită ajustarea dozei!*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Moderată (Child-Pugh Class B)| • Greutate >/= 7 kg şi < 14 kg: |*

*| | 50 mg (granule) x 1/zi |*

*| | • Greutate >/= 14 kg şi < 25 kg: |*

*| | 75 mg (granule) x 1/zi |*

*| | • Greutate >/= 25 kg: |*

*| | 150 mg (tablete) x 1/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Administrarea nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăşi riscurile.*

*Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.*

*Interacţiuni medicamentoase*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Medicament | Efect asupra | Recomandare |*

*| | Ivacaftor | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Rifampicina, | Reduc semnificativ | Nu se asociază |*

*| Fenobarbital, | nivelul plasmatic | |*

*| Carbamazepina,| | |*

*| Fenitoina, | | |*

*| Sunătoarea | | |*

*| (Hypericum | | |*

*| perforatum) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ketoconazol, | Cresc nivelul | Scăderea dozei de Ivacaftor |*

*| Itraconazol, | plasmatic | Se administrează de 2 ori pe |*

*| Posaconazol, | | săptămână |*

*| Voriconazol, | | 7 kg până la < 14 kg = 50 mg |*

*| Telitromicină,| | 14 kg până la < 25 kg = 75 mg|*

*| Eritromicina | | peste 25 kg = 150 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluconazol | Creşte nivelul | Reducerea dozei la 1 tb pe zi|*

*| | plasmatic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Claritromicină| Creşte nivelul | Reducerea dozei la 2 zile pe |*

*| | plasmatic | săptămână sau înlocuirea ei |*

*| | | cu azitromicină |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Digoxină, | Ivacaftor creşte | Se recomandă prudenţă, |*

*| Ciclosporină, | nivelul plasmatic al| asocierea determină |*

*| Everolimus, | acestor medicamente | accentuarea efectelor |*

*| Sirolimus, | | secundare ale acestor |*

*| Tacrolimus | | medicamente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Corticoizi | Reduc semnificativ | |*

*| doze mari | nivelul plasmatic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Warfarină şi | Ivacaftor creşte | Monitorizare INR pentru |*

*| derivaţi | nivelul plasmatic al| evaluarea efectului şi |*

*| | acestora | urmărirea reacţiilor adverse |*

*| | | ale warfarinei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Midazolam, | Fără efect | fără modificarea dozelor |*

*| Alprazolam, | | |*

*| Diazepam, | | |*

*| Triazolam | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Contraceptive | Fără efect | Fără modificarea dozelor |*

*| orale | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.*

*Cât privesc sarcina şi alăptarea nu există date suficiente.*

*Poate produce ameţeală, deci este necesară prudenţa în timpul condusului.*

***VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR (monoterapie)***

*La* ***includerea în Programul de tratament*** *cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:*

*• Rezultatul analizei genetice care confirmă prezenţa a cel puţin una din mutaţiile pentru care este indicat medicamentul*

*• Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială* ***(anexa 1)***

***Monitorizarea pacientului*** *pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:*

*•* ***Evaluarea eficienţei tratamentului:***

*1. Efectuarea testului sudorii la 6 - 8 săptămâni de tratament sau*

*2. Efectuarea probelor funcţionale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l*

*•* ***Luna a 3-a de la iniţierea tratamentului (anexa 2)*** *plus:*

*1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l*

*2. Evaluarea complianţei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului şi al medicaţiei concomitente ce poate interfera cu acţiunea Ivacaftor.*

*•* ***Luna a 6-a şi a 12-a din primul an*** *de la iniţierea tratamentului - reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză* ***- anexa 2****.*

*Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la iniţierea acestuia se va face anual conform fişei de monitorizare.*

*Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală şi de complicaţiile bolii de fond.*

***Notă. Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.***

***VII. PRESCRIPTORI:***

*Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului şi vor emite prima prescripţie medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condiţiile necesare monitorizării adecvate pentru aceşti pacienţi. După iniţierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieşire de la medicul coordonator.*

*Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament şi 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).*

***DOSARUL DE INIŢIERE A TRATAMENTULUI*** *trebuie să cuprindă următoarele documente:*

***1. Datele de id entificare*** *(copii după certificat de naştere, carte de identitate);*

***2. Referat de justificare****, parafat şi semnat de medicul specialist/primar pediatru/pneumolog/pneumolog pediatru.*

***3. Consimţământul informat*** *al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol);* ***A fost completat consimţământul*** *de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea:*

*\_ \_*

*|\_| DA |\_| NU*

***4. Bilet de externare*** *sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză.*

***5. Buletin de testare genetică*** *care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutaţie specificată în indicaţiile terapeutice ale preparatului, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;*

***6. Evaluarea iniţială*** *- clinică şi paraclinică (****anexa 1*** *a prezentului protocol);*

***7. Tratament concomitent*** *(care ar impune modificarea dozelor terapeutice).*

**#M9**

ANEXA 1

***Unitatea sanitară***

*............................................................................*

***Fişa de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prenume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data naşterii | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data evaluării | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adresa | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asigurat la CAS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Telefon, email | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nume, prenume mama/tata/tutore | |*

*| legal | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic complet | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic genetic - mutaţia | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul sudorii | |*

*| (valoare/tip de aparat) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Antecedente personale fiziologice | |*

*| | |*

*| | |*

*| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Antecedente personale patologice | |*

*| semnificative | |*

*| (afectare pulmonară, digestivă, | |*

*| complicaţii) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date clinice Greutate, Lungime, | |*

*| examen clinic general - elemente | |*

*| patologice | |*

*| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date paraclinice | obligatorii la |*

*| | iniţierea tratamentului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul sudorii (cu maxim 6 luni | |*

*| anterior) valoare/tip aparat | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Test genetic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ecografie hepatică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data efectuării | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FVC | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FEV1 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Elastază în materii fecale (pacient| |*

*| cu vârsta 2 - 6 ani) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen oftalmologic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*SE RECOMANDĂ:*

*Ivacaftor - forma farmaceutică ............. doza: ..................... Perioada .......................*

*Medic:*

*Semnătura, parafă:*

*Data completării Fişei de iniţiere:*

**#M9**

ANEXA 2

***Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor***

***Unitatea Sanitară***

***...........................................................................***

*Tip evaluare*

*[ ] 6 luni; [ ] 12 luni;*

*Anul iniţierii tratamentului cu Ivacaftor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prenume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data naşterii | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data evaluării | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adresa | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asigurat la CAS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Telefon, email | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nume, prenume mama/tata/tutore | |*

*| legal | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic complet | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date clinice Greutate, Lungime, | |*

*| examen clinic general - elemente | |*

*| patologice | |*

*| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date paraclinice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul sudorii\*) (valoare/tip | |*

*| aparat) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ecografie hepatică# | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data efectuării | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FVC | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FEV1 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Elastaza în materii fecale (pacient| |*

*| cu vârsta 2 - 6 ani)\*\*) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen oftalmologic\*\*\*) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) la 6 luni de la iniţiere şi ulterior anual*

*\*\*) la 6 luni de la iniţiere până la 6 ani*

*\*\*\*) la iniţiere şi apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani*

*# la 6 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică - la 3 luni*

*SE RECOMANDĂ:*

*\_ \_*

*|\_| |\_| Continuarea tratamentului cu Ivacaftor - forma farmaceutică ...................... doza: ............ perioada ...................*

*\_ \_*

*|\_| |\_| Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor*

*Medic curant:*

*Semnătură, parafă:*

*Data completării Fişei de monitorizare:*

**#M9**

ANEXA 3

***FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR - monoterapie***

*Subsemnatul(a) .............................................................., cu CI/BI .................................................... pacient/părinte/tutore legal al copilului ................................................................ cu CNP ........................... diagnosticat cu fibroză chistică şi cu minim o mutaţie (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R sau R117H - pacient adult care îndeplineşte criteriile de includere) am fost informat de către ................................................ privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco).*

*Kalydeco este un medicament care conţine substanţa activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă de comprimate filmate de 150 mg, 75 mg şi plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.*

*Ivacaftor în monoterapie se utilizează în tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni şi adulţi care au una din mutaţiile descrise anterior şi care modifică transportul normal al clorului şi respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potenţiator).*

*Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică/mucoviscidoză.*

*• Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse. Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţii căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, ameţeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creşterea transaminazelor, erupţie cutanată, suprainfecţii bacteriene.*

*• Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greaţă, formaţiuni la nivelul sânilor.*

*• Reacţii adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamaţie de glandă mamară (mastita), durere sau inflamaţie la nivelul mamelonului.*

*• Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.*

*• Ivacaftor poate afecta modul de acţiune al altor medicamente.*

*• Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.*

*• Spuneţi medicului dacă primiţi dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Medicament | Indicaţie | Da |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Rifampicină | Tratamentul tuberculozei | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Fenobarbital, | inducerea somnului, | |*

*| Carbamazepină, | prevenirea convulsiilor | |*

*| Fenitoină | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Ketoconazol, | Tratamentul infecţiilor fungice | |*

*| Itraconazol, | | |*

*| Posaconazol, | | |*

*| Fluconazol | | |*

*| Voriconazol, | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Claritromicină | Tratamentul infecţiilor bacteriene| |*

*| Eritromicină | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Digoxină | Tratamentul sau prevenţia | |*

*| | insuficienţei cardiace | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Ciclosporină, | Tratament imunosupresiv specific | |*

*| Everolimus, | post transplant de organ, | |*

*| Sirolimus, | anti tumorale | |*

*| Tacrolimus | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Corticoizi doze| Tratamentul afecţiunilor | |*

*| mari | inflamatorii asociate, | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Parafină şi | Profilaxia embolismului, | |*

*| derivaţi | tulburări de ritm cardiac | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*Aceste medicamente influenţează eficienţa Ivacaftor şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.*

*Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni şi ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).*

*Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligaţia de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6 - 8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.*

*În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.*

*În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficienţă, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.*

*Sunt de acord să respect condiţiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.*

*Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi de către asistenta medicală privind modul de administrare.*

*După iniţierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig sa mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).*

*Pacient*

*Semnătura:*

*Părinte/Tutore legal:*

*Semnătura:*

*Medic curant:*

*Semnătură:*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 264, cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM**

**Indicaţii terapeutice**

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienţii cu glaucom cu unghi deschis şi la pacienţii cu hipertensiune oculară.

• Ca monoterapie la pacienţii:

- care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanţi în prima linie

- care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie

- care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii la tratamentul de primă linie

• Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante

Tafluprostum este indicat la adulţi cu vârsta >/= 18 ani.

**Doze şi mod de administrare**

Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afectaţi), o dată pe zi, seara.

Frecvenţa administrării nu trebuie să depăşească o dată pe zi

Nu se utilizează Tafluprostum mai mult de o dată pe zi, deoarece eficacitatea tratamentului poate să fie redusă în cazul administrărilor cu frecvenţă mai mare.

În cazul în care se omite administrarea unei doze, nu se administrează o doză dublă pentru a compensa doza uitată ci se continuă administrarea cu doza uzuală.

**Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă tafluprost sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.

- În perioada de alăptare

- În graviditate

**Atenţionări şi precauţii**

- în caz de operaţii pe globul ocular inclusiv cataracta

- în caz de inflamaţii ale anexelor sau globului ocular

- în caz de herpes simplex ocular

În situaţiile menţionate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost şi se va înlocui cu un beteblocant sau inhibitor de anhidraza carbonică.

**Efecte adverse**

**Foarte frecvente:**

- modificare treptată a culorii ochiului prin creşterea cantităţii de pigment brun în partea colorată a ochiului cunoscută sub denumirea de iris. În cazul în care culoarea ochilor dumneavoastră este un amestec de culori (albastru-brun, gri-brun, verde-brun sau galben-brun), este mai probabil să observaţi aceste modificări decât dacă aveţi o culoare unică a ochilor (albaştri, gri, căprui sau verzi). Orice modificare a culorii ochilor poate necesita ani de zile să apară, cu toate că este vizibilă, de regulă, după 8 luni de tratament. Aceste modificări ale culorii ochilor pot fi permanente şi diferenţa de culoare e mai evidentă dacă utilizaţi Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.

- înroşire a ochilor

- iritaţie a ochilor (senzaţie de arsură, mâncărime, usturime, înţepături sau senzaţie de corp străin în ochi). În caz de Iritaţie severă a ochilor, care determină lăcrimarea excesivă a ochilor, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant putând fi necesară reevaluarea tratamentului.

- modificare treptată a genelor ochiului tratat şi a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrirea), creşterea lungimii, grosimii şi numărului de gene.

**Frecvente:**

- iritaţie sau afectare a suprafeţei ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivită.

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritaţie a suprafeţei ochiului (keratită), vedere înceţoşată, inflamare a părţii colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).

- erupţii trecătoare pe piele

- înnegrire a pielii pleoapelor.

**Prescriptori:**

Tratamentul se iniţiază de către medicul oftalmolog şi poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM***

***I. Indicaţii***

*Afliberceptum este indicat la adulţi pentru tratamentul:*

*a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

*b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

*c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)*

***II. Criterii de excludere***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi*

*- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată*

*- Inflamaţie intraoculară activă, severă*

***III. Doze şi Mod de administrare***

*Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.*

*Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.*

***a. Degenerescenţa maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)***

*1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.*

*2. Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.*

*3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile.*

*În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.*

*În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.*

*Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.*

***b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)***

*Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.*

*După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obţine acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii.*

*Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.*

*În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.*

***c. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)***

*Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.*

*Tratamentul cu Afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de 2 luni.*

*După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.*

*În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.*

*Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.*

***IV. Monitorizare***

*Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.*

*După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).*

*Nu este necesară monitorizarea între administrări.*

*Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).*

***V. Prescriptori:***

*Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 266, cod (V001D): DCI DEFEROXAMINUM**

**Definiţia afecţiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră şi intermedia

- sindroame mielodisplazice

- aplazie medulară

- alte anemii

- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absenţa tratamentului chelator de fier evoluţia este progresivă spre deces prin multiple insuficienţe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

**Criterii de includere**

- pacienţi cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;

- după transfuzia a aprox. 20 unităţi concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 µg/l.

**Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Dozele standard

- la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depăşeşte 40 mg/Kgc)

- la adult 50 - 60 mg/Kgc

- în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopţi/săptămână prin intermediul unei pompiţe portabile;

- în funcţie de vârsta pacientului, greutate şi nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în µg/l) sub 0,025;

- se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral şi numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicaţii:

- persistenţa valorilor crescute ale feritinei serice;

- boală cardiacă semnificativă;

- înaintea sarcinii sau transplantului medular.

(doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

**Monitorizarea tratamentului**

- la fiecare 3 luni:

- feritina serică;

- monitorizarea creşterii longitudinale şi greutăţii corporale la pacienţii pediatrici;

- control oftalmologic şi audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului şi la 3 luni pentru pacienţii cu concentraţii plasmatice ale feritinei serice scăzute şi anual în rest;

- bianual evaluarea funcţiei cardiace;

- anual evaluarea funcţiei endocrine.

**Criterii de excludere din tratament**

Reacţii adverse:

- sistemice cronice:

• oculare;

• auditive;

• displazia cartilaginoasă a oaselor lungi şi coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creştere la copiii mici;

- sindrom pulmonar acut;

- reacţii senzitive generalizate;

- reacţii cutanate locale severe;

- hipersensibilitate la deferoxamină (şoc anafilactic, angioedem)

Comorbidităţi:

- insuficienţă renală severă;

- Non-responder:

• nu este cazul

- Non-compliant:

• datorită administrării subcutanate zilnice complianţa este scăzută la tratament.

**Prescriptori:** medicul hematolog sau oncolog

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

• beta-talasemia majoră şi intermedia

• sindroame mielodisplazice

• aplazie medulară

• alte anemii

• boli hemato-oncologice politransfuzate

• transplant medular

- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

- Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

**II. CRITERII DE INCLUDERE:**

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (>/= 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult

- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:

• la pacienţii copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (>/= 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,

• la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,

• la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în alte situaţii decât sindroamele talasemice (aplazia medulară, anemia diseritropietică, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medular)

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă

**III. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

**E. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate**

**Doze:**

- după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau concentraţia serică de feritină > 1000 µg/l

• doza iniţială de 14 mg/Kgc/zi;

• poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice iniţiale de 21 mg/kg la pacienţii care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism şi cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg şi lună (aproximativ > 4 unităţi/lună pentru un adult)

- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 7 - 10 mg/Kgc/zi;

- tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.

**Ajustarea dozei**

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei

- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier)

- la pacienţii care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentraţia plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l şi nu indică o tendinţă de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg

- la pacienţii cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentraţia plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l şi indică o tendinţă de scădere în timp)

- la pacienţii la care concentraţia plasmatică de feritină a atins valoarea ţintă (de regulă, între 500 şi 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menţinerea nivelurilor de feritină în intervalul ţintă.

**Forma farmaceutică.**

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg şi 500 mg**

- **Deferasiroxum comprimate filmate 180 mg, 360 mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **Comprimate** | **Comprimate** | **Transfuzii**| | **Feritină** |

| | **filmate/** | **pentru** | | | **plasmatică**|

| | **granule** | **dispersie** | | | |

| | | **orală** | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Doza iniţială**|14 mg/kg/zi |20 mg/kg/zi |După 20 | sau |> 1000 µg/l|

| | | |unităţi | | |

| | | |(aprox. | | |

| | | |100 ml/kg) | | |

| | | |de ME | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |

|**Doze iniţiale**|21 mg/kg/zi |30 mg/kg/zi |> 14 ml/kg/| | |

|**alternative** | | |lună de ME | | |

| | | |(aprox. > 4| | |

| | | |unităţi/ | | |

| | | |lună pentru| | |

| | | |un adult) | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |

| |7 mg/kg/zi |10 mg/kg/zi |< 7 ml/kg/ | | |

| | | |lună de ME | | |

| | | |(aprox. < 2| | |

| | | |unităţi/ | | |

| | | |lună pentru| | |

| | | |un adult) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |

|Pentru |O treime din|Jumătate din| | | |

|pacienţii |doza de |doza de | | | |

|bine |deferoxamină|deferoxamină| | | |

|controlaţi cu| | | | | |

|deferoxamină | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Monitorizare Lunar** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Interval-ţintă 500 - 1000 µg/l** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Trepte de** | Creştere |

|**ajustare (la** |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**fiecare 3 - 6**|3,5 - 7 |5 - 10 | |> 2500 µg/l|

|**luni)** |mg/kg/zi |mg/kg/zi | | |

| |Până la 28 |Până la 40 | | |

| |mg/kg/zi |mg/kg/zi | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Scădere |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |3,5 - 7 |5 - 10 | |< 2500 µg/l|

| |mg/kg/zi |mg/kg/zi | | |

| |La pacienţii|La pacienţii| | |

| |trataţi cu >|trataţi cu >| | |

| |21 mg/kg/zi |30 mg/kg/zi | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |Când se atinge | |500 - 1000 |

| |valoarea-ţintă | |µg/l |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Doza maximă** |**28 mg/kg/zi** |**40 mg/kg/zi** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Se va avea în**| |**< 500 µg/l** |

|**vedere** | | |

|**întreruperea** | | |

|**tratamentului**| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**F. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)**

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentraţia hepatică de fier [CHF] >/= 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

**Doza iniţială**

Doza zilnică iniţială recomandată de deferasirox la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp

**Ajustarea dozei**

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creştere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este >/= 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l şi nu prezintă o tendinţă descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experienţă cu doze peste acest nivel la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

- dacă feritina plasmatică este </= 2000 µg/l, doza nu trebuie să depăşească 7 mg/kg

- la pacienţii la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puţin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este </= 2000 µg/l

- dacă feritină plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la administrarea de comprimate pentru dispersie orală la utilizarea de comprimate filmate, doza administrată sub formă de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza administrată sub formă de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită până la cea mai apropiată concentraţie a unui comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele forme farmaceutice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **Comprimate**| **Comprimate**| **Concentraţie**| | **Feritină** |

| | **filmate/** | **pentru** | **hepatică de** | | **plasmatică**|

| | **granule** | **dispersie** | **fer (CHF)\*)** | | |

| | | **orală** | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Doza iniţială**|7 mg/kg/zi |10 mg/kg/zi| >/= 5 mg | sau |> 800 µg/l |

| | | | Fe/g ms | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Monitorizare Lunar** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Trepte de** | Creştere |

|**ajustare (la** |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**fiecare 3 - 6**|3,5 - 7 |5 - 10 | >/= 7 mg | |> 2000 µg/l|

|**luni)** |mg/kg/zi |mg/kg/zi | Fe/g ms | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Scădere |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |3,5 - 7 |5 - 10 | < 7 mg | |</= 2000 |

| |mg/kg/zi |mg/kg/zi | Fe/g ms | |µg/l |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Doza maximă** |14 mg/kg/zi|20 mg/kg/zi| |

| |7 mg/kg/zi |10 mg/kg/zi| |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |La adulţi | neevaluat | şi |</= 2000 |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |µg/l |

| |La copii şi adolescenţi| | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Întreruperea tratamentului** | < 3 mg | sau |**< 300** µg/l |

| | Fe/g ms | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|**Readministrarea tratamentului** | **Nerecomandată** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Test | Frecvenţă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Feritinemie | lunar |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Creatinemie | - de două ori înainte de începerea tratamentului|

| | - săptămânal în prima lună după începerea |

| | tratamentului sau după modificarea dozei, lunar |

| | după aceea |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Clearance al | - înainte de începerea tratamentului; |

| creatininei | - săptămânal în prima lună după începerea |

| | tratamentului sau după modificarea dozei, lunar |

| | după aceea |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Concentraţii | lunar |

| plasmatice ale | |

| transaminazelor | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Proteinurie | la 3 luni |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Indicatori ai | după cum este necesar |

| funcţiei tubulare | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Testare auditivă | înainte de începerea tratamentului şi apoi anual|

| şi oftalmologică | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacţii adverse:**

• creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;

• creşteri ale valorilor creatinemiei (> 33% faţă de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)

• modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive şi oftalmologice;

• reacţii grave de hipersensibilitate (şoc anafilactic şi angioedemul).

- **Co-morbidităţi:**

• insuficienţă renală sau disfuncţii renale semnificative;

• insuficienţă hepatică severă;

- **hipersensibilitate** la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;

- **sarcina.**

**VI. PRESCRIPTORI:**

- medicul hematolog;

- în judeţele în care nu există medic hematolog, prescripţia poate fi făcută de medicul oncolog

- medicul pediatru

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 268, cod (V003D): DCI SEVELAMER**

**Indicaţii**

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecţionate, la bolnavi dializaţi: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) şi după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicaţii ale sărurilor de calciu [calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Controlul concentraţiei fosfaţilor serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

**Doze**

Doza de iniţiere:

- 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;

- 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

1. > 5,6 mg/dL - se creşte fiecare doză cu 400 - 800 mg;

2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menţine aceeaşi doză;

3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

**Monitorizare**

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia şi produsul fosfocalcic săptămânal până la atingerea valorilor ţintă şi la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;

2. iPTH - semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);

3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de iniţiere a tratamentului, apoi lunar;

4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial şi probele de coagulare - semestrial.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

**Prescriptori**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 269, cod (V004D): DCI AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE**

**Indicaţii**

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esenţiali este indicat pacienţilor cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 şi 5 (eRFG </= 30 mL/min/1.73 m2), stare de nutriţie bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianţă anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcţiei renale şi/sau întârzierea momentului iniţierii tratamentului de substituţie a funcţiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 şi 5.

2. 5D cu stare de nutriţie alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) şi comorbidităţi (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriţie.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG

2. Ameliorarea stării de nutriţie (creşterea serinemiei, ameliorarea SGA)

**Doze**

1. Pacienţii cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi şi de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;

2. Pacienţi cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

**Monitorizarea bolnavilor**

Presupune urmărirea: parametrilor funcţiei renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică şi urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriţie - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

**Criterii de excludere din tratament**

1. Apariţia semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe şi reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea iniţierii dializei.

2. Refuzul sau non-complianţa bolnavului faţă de protocolul dietetic/terapeutic.

3. Apariţia semnelor de malnutriţie protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).

4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriţie după 6 luni, la pacienţii cu BCR stadiul 5D.

**Prescriptori**

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE)***

***I. Indicaţie terapeutică:***

*- tratamentul insuficienţei pancreatice exocrine (IPE) determinată de afecţiuni cronice pancreatice (pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).*

***II. Diagnostic:***

*- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficienţe nutriţionale şi pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectând o insuficienţă severă dacă valoarea elastazei fecale este sub 100 µg/g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 µg/g de scaun şi posibilă (reflectând o insuficienţă pancreatică uşoară) între cele două valori.*

*- Având în vedere beneficiile aşteptate (calitatea vieţii, pierderea în greutate, supravieţuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie iniţiat cu promptitudine.*

***III. Stadializarea afecţiunii:***

*- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficienţă pancreatică (testare elastază fecală), şi stabilirea etiologiei insuficienţei pancreatice (pancreatită cronică, postrezecţie pancreatică, neoplazie pancreatică)*

*-* ***Insuficienţa pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:*** *poate fi folosită clasificarea Manchester (tabel 1) sau criterii radiologice/ecoendoscopice pentru diagnostic şi stadializare.*

***Tabel 1.*** *Clasificarea Manchester a pancreatitei cronice (PC)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Forma uşoară. Cinci criterii esenţiale:*** *|*

*| Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT |*

*| Durere abdominală |*

*| Nu necesită analgezie regulat |*

*| Funcţie endocrină şi exocrină păstrate |*

*| Fără leziuni peripancreatice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Forma moderată. Cinci criterii esenţiale:*** *|*

*| Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT |*

*| Durere abdominală |*

*| Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide |*

*| Dovezi ale alterării funcţiei endocrine/exocrine |*

*| Fără leziuni peripancreatice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Stadiu final.*** *|*

*| Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT |*

*| Unul sau mai multe dintre următoarele leziuni extrapancreatice |*

*| - Stricturi biliare |*

*| - Hipertensiune portală segmentară |*

*| - Stenoză duodenală |*

*| Plus cel puţin un criteriu dintre următoarele: |*

*| - Diabet zaharat |*

*| - Steatoree |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ERCP: colangiopancreatografia endoscopică retrogradă |*

*| IRM: imagistica prin rezonanţă magnetică |*

*| CT: tomografie computerizată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*-* ***După pancreatectomie****, IPE este cea mai frecventă complicaţie, dar nu întotdeauna imediată, cu excepţia pancreatectomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituţie.*

*-* ***Cancerul de pancreas:*** *evaluarea stării nutriţionale a pacienţilor cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea şi urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienţii care pot fi operaţi, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul şi gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil întrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează îmbunătăţirea calităţii vieţii şi a toleranţei, precum şi creşterea aderenţei la tratamentele antitumorale.*

***IV. Criterii de includere:***

*- Vârsta: fără limite de vârstă.*

*- Elastaza fecală sub 100 µg/g de scaun.*

*- Elastaza fecală între 100 - 200 µg/g în prezenţa semnelor clinice sugestive, la pacienţi cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezenţa altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbţie.*

*- Prezenţa cancerului pancreatic*

*• Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare - tratamentul substitutiv enzimatic se administrează întotdeauna*

*• Cefalic - independent de stadiul bolii şi independent de valoarea elastazei fecale*

*• Corporeo-caudal - în prezenţa semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbţie pozitive*

*- Rezecţia pancreatică*

*• în prezenţa semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbţie pozitive*

***V. Criterii de excludere din tratament:***

*a. Nu sunt descrise.*

*b. Nu se cunosc date legate de fertilitate, utilizarea la femei însărcinate, sau care alăptează.*

*c. Reacţii adverse severe - nu sunt descrise (posibile reacţii anafilactice).*

*d. Riscuri potenţiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.*

***VI. Tratament*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

*- Doza iniţială recomandată de enzime, în funcţie de greutate, este de 500 U-FE/kg/masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 şi 80.000 de U-FE şi o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese şi 2 gustări).*

*- Dozajul se stabileşte în funcţie de severitatea simptomelor iar dispariţia steatoreei la pacienţi sugerează un tratament eficient.*

*- În practică se pot utiliza 25.000 - 50000 U-FE, administrate la fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei, respectiv jumătate de doză la gustări. Se creşte doza dacă este necesar.*

*- Pentru pacienţii la care indicaţia terapeutică este neoplazia, se recomandă 40000 - 50000 U-FE la mesele principale, respectiv 25000 U-FE la gustare.*

***VII. Monitorizarea tratamentului*** *(parametrii clinico-biologici şi periodicitate)*

*- Parametrii clinici:*

*• Optimizarea statusului nutriţional*

*• Ameliorarea deficitelor vitaminice*

*• Ameliorarea steatoreei*

*- Periodicitate: respectă periodicitatea de monitorizare a bolii de bază care a generat IPE (minim 6 luni - maxim 1 an între evaluări în prezenţa stabilităţii clinice).*

*- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţia cu pancreatină.*

***VIII. Terapia adjuvantă recomandată în completarea tratamentului cu pancreatină***

*- dieta - include abstinenţa de la alcool, abstinenţa la tutun, fracţionarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dietă normolipidică bogată în trigliceride cu lanţ mediu.*

*- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A, D, E, K (pot fi administrate iniţial parenteral).*

***IX. Medici prescriptori:*** *Tratamentul se iniţiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicină internă, oncologie şi poate fi continuat şi de medicii de familie în dozele şi pe durata menţionată în scrisoarea medicală.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB***

***Date despre hemofilia A congenitală:***

*Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII şi care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.*

*Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.*

*Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.*

***Complicaţii ale hemofiliei:***

*Expunerea la concentratele de factor VIII este asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanţi anti factor - VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A.*

*Apariţia anticorpilor anti factor - VIII este una dintre cele mai serioase complicaţii ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.*

*Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme uşoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienţii cu hemofilia A şi inhibitori în comparaţie cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicaţii musculoscheletale, durere, limitări din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieţii.*

***DCI EMICIZUMAB*** *este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat şi de factorul X, reconstituind astfel funcţia factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.*

*Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvenţială cu factorul VIII şi, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.*

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):***

*1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII.*

*2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A severă (deficienţă congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII.*

***II. Criterii de includere:***

***1. Hemofilia A cu inhibitori de FVIII:*** *pacienţi din toate grupele de vârstă (copii, adolescenţi şi adulţi), cu hemofilie A congenitală:*

*• care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticaţi sau*

*• care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu agenţi de bypass (CCPa şi rFVIIa).*

***2. Hemofilia A fără inhibitori de FVIII:*** *pacienţi din toate grupele de vârstă (copii, adolescenţi şi adulţi), cu hemofilie A congenitală severă (FVIII < 1%):*

*• care nu prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticaţi sau*

*• care nu prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu concentrate de factor VIII.*

***III. Criterii de excludere:***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: L-arginină, Lhistidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.*

***IV. Tratament:***

***Recomandări pentru iniţierea tratamentului cu emicizumab:***

*Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanţe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa şi rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă iniţierii terapiei cu emicizumab.*

*Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.*

***Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate şi trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie.***

***Doze:***

***Doză de încărcare:***

*3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.*

*Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeaşi, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreţinere.*

***Doza de întreţinere:***

*1,5 mg/kg* ***o dată pe săptămână****, sau*

*3 mg/kg la* ***fiecare două săptămâni****, sau*

*6 mg/kg la* ***fiecare patru săptămâni****.*

*Schema terapeutică a dozei de întreţinere trebuie aleasă pe baza preferinţelor medicului şi a pacientului/aparţinătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.*

***Calcularea dozelor:***

***Doza*** *(exprimată în mg) şi* ***volumul*** *(exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:*

*•* ***Doza de încărcare*** *(3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:*

*Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată*

*• Urmată de o* ***doză de întreţinere*** *fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5: Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată*

*•* ***Volumul total*** *de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:*

*- Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.*

*Nu trebuie combinate în aceeaşi seringă diferite concentraţii de emicizumab (30 mg/ml şi 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.*

*Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie.*

***Durata tratamentului:***

*Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.*

***Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:***

*Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.*

***Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:***

*Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecţiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obişnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza omisă.*

***V. Monitorizarea (clinică şi de laborator) tratamentului cu emicizumab:***

*Pe baza studiilor preclinice, există posibilitatea apariţiei fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab creşte potenţialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.*

*Experienţa în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice şi CCPa sau rFVIIa la pacienţii cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.*

*Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariţiei de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienţii trataţi cu emicizumab.*

*Testele de laborator care sunt sau nu sunt influenţate de prezenţa emicizumab, sunt menţionate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.*

***Rezultate ale testelor de coagulare influenţate şi neinfluenţate de emicizumab***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Rezultate influenţate de emicizumab*** *|* ***Rezultate neinfluenţate de*** *|*

*| |* ***emicizumab*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| - Timp de tromboplastină parţial | Teste Bethesda (susbstrat |*

*| activat (aPTT) | cromogenic de origine bovină)|*

*| - Teste Bethesda (pe bază de | de determinare a titrurilor |*

*| coagulare) de determinare a | de inhibitor pentru FVIII |*

*| titrurilor de inhibitor pentru FVIII | - Timpul de trombină (TT) |*

*| - Teste de determinare într-o etapă a| - Teste de determinare într-o|*

*| unui singur factor, pe baza aPTT | etapă a unui singur factor, |*

*| - Test pe baza aPTT de determinare a | pe baza PT |*

*| rezistenţei la proteina C activată | - Teste cromogenice de |*

*| (APC-R) | determinare a unui singur |*

*| - Timp de coagulare activat (ACT) | factor, altul decât FVIII1 |*

*| | - Determinări imunologice (de|*

*| | exemplu, ELISA, metode |*

*| | turbidimetrice) |*

*| | - Teste genetice pentru |*

*| | factori de coagulare (de |*

*| | exemplu, Factorul V Leiden, |*

*| | Protrombină 20210) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)***

***1. Pacienţi cu hemofilie A şi inhibitori de factor VIII***

*În ciuda eficacităţii ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienţii cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienţi va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.*

*a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puţin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienţii trataţi cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne şi simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. Sângerările semnificative şi severe sau cele ameninţătoare de viaţă, în continuare trebuie tratate prompt. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare şi musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.*

*b. Precauţii privind doza şi durata terapiei cu agenţi de bypass:*

*•* ***Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)*** *cu o doză de 90 - 120 µg/kg, ca doză iniţială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1 - 3 doze, administrate la intervale de 2 ore.*

*•* ***Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienţii aflaţi în tratament cu emicizumab ar trebui evitată, iar rFVIIa ar trebui să fie prima opţiune pentru tratament.***

*• Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză iniţială şi nu va depăşi 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariţie a trombozei şi a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.*

*•* ***Dozele repetate de agenţi de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului****, luând în considerare evaluarea severităţii sângerărilor înainte de a se repeta dozele.*

*•* ***Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenţii de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă este parţial tolerat****. Utilizarea acestor agenţi permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.*

***2. Pacienţi cu hemofilie A severă fără inhibitori de factor VIII***

*În ciuda eficacităţii ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienţii trataţi cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienţilor cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituţie cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienţii aflaţi în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienţi.*

*a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab este probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puţin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. Sângerările semnificative şi severe sau cele ameninţătoare de viaţă, în continuare trebuie tratate prompt.*

*b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătăţire standard sau timp de înjumătăţire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea ar trebui să urmeze aceleaşi recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituţie cu factor FVIII (teste cromogenice de evaluare a FVIII).*

***VII. Recomandări privind managementul intervenţiilor chirurgicale cu emicizumab***

*Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienţii au avut intervenţii chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.*

*Deşi emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reţinut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenţii chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienţi au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenţii chirurgicale minore, în timp ce alţii nu. Această situaţie este similară cu ceea ce sa observat în timp la pacienţii cu hemofilie formă moderată.*

*• Intervenţiile chirurgicale ar trebui să fie efectuate în centre cu experienţă şi cu acces la testele necesare de laborator atunci când se utilizează în acelaşi timp şi agenţi hemostatici.*

*• Intervenţiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienţii au finalizat faza de iniţiere a tratamentului cu emicizumab şi sunt în faza de menţinere cu o doză fixă, stabilită.*

*• Emicizumab în monoterapie - această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervenţiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menţine nivelurile de factor în limitele normale, pentru o perioadă de mai multe zile.*

*• Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca şi accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII cu înlocuirea FVIII) sunt de o importanţă maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienţii trataţi cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.*

*•* ***Pentru proceduri şi intervenţii chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicaţii serioase, pacienţilor trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre şi post operator pentru a menţine hemostaza în parametrii normali.***

*• Medicii sunt avertizaţi să ia în considerare faptul că complicaţiile hemoragice cauzate de intervenţiile chirurgicale la pacienţii cu hemofilie depăşesc încă cu mult complicaţiile trombotice în frecvenţă şi morbiditate/mortalitate.*

***VIII. Întreruperea tratamentului:***

*Pacienţii care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizaţi pentru apariţia evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.*

*Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa şi să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice şi/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotică (MAT) şi să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.*

***IX. Reluare tratament:***

*După rezoluţia MAT, medicii şi pacienţii/aparţinătorii trebuie să analizeze, în funcţie de caz, riscurile şi beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.*

***X. Prescriptori***

*Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează programul P6.27 - Boli rare - medicamente incluse condiţionat (unităţile sanitare prin care se derulează şi PNS hemofilie şi talasemie).*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM***

***CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT***

*Cistinoză nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi şi deces prematur.*

*Se manifestă încă din fragedă copilărie şi e produsă de acumularea anormală de cistină în celule şi insuficienţă renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 - 200.000 de nou-născuţi vii şi are o prevalenţă de aproximativ la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienţi cu această boală în lume. În ceea ce priveşte România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Naţional de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienţilor cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 şi 40 de cazuri.*

*CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutaţie a genei CTNS; această mutaţie determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creşterea concentraţiei sale, producând afectarea şi insuficienţa structurilor renale şi mai târziu a altor organe.*

*Fără tratament, evoluţia bolii este necruţătoare, spre deces. Speranţa de viaţă a pacienţilor cu CN este mult mai mică decât a populaţiei generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe şi sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienţilor şi a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienţii suferă de o scădere semnificativă a calităţii vieţii lor legată de starea de sănătate şi de o afectare a funcţiilor cognitive şi comportamentale, a şcolii, comparativ cu colegii lor de vârstă şi sex.*

*Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea şi întârzierea complicaţiilor renale şi extra renale, precum şi pe creşterea speranţei de viaţă. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea ţesuturilor reprezintă terapia esenţială în CN. Tratamentul precoce şi adecvat cu cisteamină este esenţial pentru obţinerea unor rezultate clinice optime şi o îmbunătăţire a prognosticului pacientului.*

***I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT***

*Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 - 12 luni de viaţă, cauza principală fiind afectarea capacităţii de reabsorbţie la nivelul tubilor proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanţi nutrienţi şi ioni (glucoză, bicarbonaţi, fosfaţi, acid uric, potasiu şi sodiu) sunt excretaţi anormal în urină. Excreţia excesivă a sodiului şi a apei duce la poliurie, polidipsie şi deshidratare acută. Anterior posibilităţii de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecinţă directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creştere şi rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie şi hipouricemie. Declinul progresiv al funcţiei de filtrare glomerurală începe după vârsta de 6 ani şi duce către insuficienţă renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deşi transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicaţiile rezultate în urma insuficienţei renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicaţiile la nivelul altor organe şi sisteme. Chiar şi după transplant renal, pacienţii cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.*

***1. Principalele manifestări din CN:***

***a) Simptome renale***

***• Sindromul Fanconi*** *este caracterizat de insuficienţa generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliţi, bicarbonaţi, calciu, glucoză, fosfaţi, carnitină, aminoacizi şi alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipaţie şi deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie şi moarte prematură a celulelor renale.*

*•* ***Caracteristicile sindromului Fanconi***

***1*** *deshidratare/polidipsie*

***2*** *afectare gastrointestinală*

***3*** *afectare renală*

***4*** *poliurie*

***5*** *deficit de creştere*

***6*** *rahitism*

*Figura 2Lex: Caracteristicile sindromului Fanconi*

***b) Simptome extrarenale***

*• Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis şi ochii albaştri, deşi boala poate să apară şi la bruneţi.*

*• Retardul de creştere este cea mai comună trăsătură, pacienţii atingând la vârsta adultă o talie cuprisă între 124 şi 136 de cm.*

*• Ochii sunt afectaţi timpuriu prin depunerea cistinei în cornee şi conjunctivă, ceea ce duce la apariţia fotofobiei, lăcrimării excesive şi uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate şi periferice şi poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.*

*• Alte complicaţii extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluţii glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie şi în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatice scăzute ale testosteronului la băieţi şi pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăţi de mers, înghiţire, pierderea progresivă a vorbirii şi diminuarea funcţiilor intelectuale, chiar orbirea.*

*• În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferinţe pentru mâncare sărată, condimentată şi fierbinte şi pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.*

*• În forma intermediară, din adolescenţă, evoluţia clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puţin severe, iar insuficienţa renală terminală apare după vârsta de 15 ani.*

***2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:***

***• Genetic:*** *Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe braţul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutaţie din Europa de Nord este o ştergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece iniţierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili şi prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozităţile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.*

*•* ***Serologic:*** *diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (LCL) cu valori crescute. Determinarea LCL necesită laboratoare specializate şi trebuie utilizate valorile de referinţă locale. În general, valorile sunt > 2 nmol cistină/mg proteină la pacienţii afectaţi, în timp ce subiecţii normali au LCL < 0,2 nmol cistină/mg proteină.*

*•* ***Oftalmologic:*** *confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viaţă, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienţii netrataţi.*

*•* ***Analize complementare:*** *Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanţă specifică scăzută, remarcându-se glucozurie excesivă şi albuminurie uşoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepţia cazului în care pacienţii sunt deshidrataţi.*

***3. Indicaţiile terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:***

*Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină - un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminând-o din lizozom şi astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal şi terapia CDT de lungă durată au crescut speranţa de viaţă a pacienţilor cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienţei tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătăţirea funcţiei renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuşi, aderenţa strictă la tratament şi terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menţine valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel şi alte complicaţii ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat şi tulburările neuromusculare. Stricta aderenţă la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacităţii în reducerea acumulării de cistină.*

***4. Obiectivele terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:***

*• este indicat pentru tratamentul CN* ***confirmate****. Cisteamină reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare şi hepatice) la pacienţii cu cistinoză nefropatică şi întârzie dezvoltarea insuficienţei renale şi progresia către boală renală în stadiu final, în cazul în care tratamentul este iniţiat în primele faze ale bolii.*

***II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT ÎN CN:***

***a. Obiectivul terapeutic:*** *tratamentul cu* ***cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat*** *trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul cistinozei.*

*•* ***Trecerea pacienţilor de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată*** *Pacienţii cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuţi la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două şi administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m2/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2/zi. Pacienţilor care sunt trecuţi de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentraţiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.*

*•* ***Pacienţi adulţi diagnosticaţi recent*** *trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreţinere ţintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreţinere ţintă este de 1,3 g/m2/zi, împărţită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranţă şi dacă concentraţia de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m2/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2/zi.*

*•* ***Copii şi adolescenţi diagnosticaţi recent:*** *doza de întreţinere ţintă de 1,3 g/m2/zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ţine cont de suprafaţă şi de greutate.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutate în kilograme | Doza recomandată în mg |*

*| | la fiecare 12 ore\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0 - 5 | 200 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 - 10 | 300 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 - 15 | 400 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 16 - 20 | 500 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 21 - 25 | 600 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 26 - 30 | 700 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 31 - 40 | 800 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 41 - 50 | 900 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 50 | 1000 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentraţiei ţintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2/zi*

***• Grupe speciale de pacienţi;***

***- pacienţi cu tolerabilitate scăzută*** *au totuşi beneficii semnificative în cazul în care concentraţiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m2/zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m2/zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creştere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranţei şi cu o incidenţă crescută a reacţiilor adverse. În cazul în care cisteamină este greu tolerată iniţial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupţiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creşterea progresivă până valoarea dozei adecvate.*

*-* ***pacienţi care efectuează şedinţe de dializă sau post-transplant:*** *ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puţin tolerate (adică provoacă mai multe reacţii adverse) la pacienţii care efectuează şedinţe de dializă. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea strictă a concentraţiilor de cistină leucocitară.*

*-* ***pacienţi cu insuficienţă renală:*** *în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentraţiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.*

*-* ***pacienţi cu insuficienţă hepatică:*** *în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentraţiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.*

***b. Mod de administrare:***

*• Acest medicament poate fi administrat prin înghiţirea capsulelor intacte, precum şi prin presărarea conţinutului capsulelor (granule cu înveliş de protecţie gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conţinutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.*

*• Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul îşi aminteşte de omiterea dozei cu mai puţin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunţa la doza omisă şi va reveni la schema obişnuită de tratament. Nu se va dubla doza.*

*• Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente îngheţate, cum este îngheţata. Pacienţii trebuie să încerce să evite în mod constant mesele şi produsele lactate timp de cel puţin 1 oră înainte şi 1 oră după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidraţi) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cistemina sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant şi reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspiraţie, capsulele trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.*

*• Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă uşor conţinutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină şi aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil - suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare şi trebuie ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.*

*• Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă uşor conţinutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină şi aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare şi poate fi ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.*

*• Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100 - 150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opţiuni de administrare a dozei:*

*- opţiunea 1/seringă: se amestecă uşor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină şi suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.*

*- opţiunea 2/cană: se amestecă uşor timp de 5 minute într-o cană sau se agită uşor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac şi cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină şi suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare şi trebuie ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.*

*A se vedea anexa 1-RCP*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:***

*1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu* ***CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT****.*

*2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau şoc anafilactic.*

*3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.*

*4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obişnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.*

*5. Encefalopatie manifestată prin letargie, somnolenţă, depresie, convulsii*

*6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenţionează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii şi alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant şi obstetrician.*

*7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluţiei.*

***IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU CN LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| COPIL | Creştere şi nutriţie |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Analize de biochimie din sânge şi evaluarea |***

***| | funcţiei renale |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Evaluarea funcţiei tiroidiene, a toleranţei la glucoză |***

***| | şi a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)|***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Măsurarea valorilor cistinei leucocitare şi ajustarea |***

***| | dozelor de tratament |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Examinare oftalmologică |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Status neurocognitiv |***

***|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| ADULT | |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Examinare oftalmologică |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Măsurarea valorilor cistinei leucocitare şi ajustarea |***

***| | dozelor de tratament |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Analize de biochimie din sânge şi evaluarea funcţiei renale |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Evaluare endocrinologică (tiroidă, pancreas, gonade) |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Examinare neurologică/musculară |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Evaluarea funcţiei pulmonare (spirometrie) |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Pacienţii cu transplant renal urmăriţi de către nefrologi |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | Consiliere cu privire la problemele sociale şi ocupaţionale |***

***|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Evaluare | Obiective, criterii şi |Periodicitatea evaluării,|***

***| | mijloace |Recomandări |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| Generală | Genotip | Iniţial |*

*| | Anamneză | Iniţial |*

*| | Examen clinic obiectiv | Iniţial, la fiecare 3/6/|*

*| | (greutate, înălţime) | 12 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nefrologică | Cistina leucocitară | Iniţial, la fiecare 6/12|*

*| | | luni/\* |*

*| | Alterarea funcţiei renale| Iniţial, la fiecare 3/6/|*

*| | | 12 luni |*

*| | | Iniţial, la fiecare 3/6/|*

*| | | 12 luni |*

*| | | În funcţie de caz/\* |*

*| | Examen de urină, | |*

*| | Urocultură, | |*

*| | Creatinină | |*

*| | Evaluare post-transplant | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Digestivă | Hepato-splenomegalie, | |*

*| | Transaminaze (ALAT, ASAT)| Iniţial, la fiecare 6/12|*

*| | | luni |*

*| | Ecografic hepato-splenică| Iniţial/\* |*

*| | (volum hepatosplenic) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectarea | Spirometrie | Cel puţin o dată/an/\* |*

*| funcţiei | | |*

*| pulmonare | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectarea | Evaluare psihologică | Iniţial, la fiecare 6/12|*

*| funcţiei | | luni |*

*| cognitive | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neurologică | Examen clinic | Iniţial, la fiecare 6/12|*

*| | RMN cerebral | luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Oftalmologică | Acuitate vizuală, | Iniţial/12 luni/\* |*

*| | oftalmoscopie, ex. | |*

*| | biomicroscopic, examenul | |*

*| | lămpii cu fantă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Endocrinologică| Evaluarea funcţiei | Iniţial/3/12 luni/\* |*

*| | tiroidiene, a toleranţei | |*

*| | la glucoză şi a | |*

*| | dezvoltării pubertare | |*

*| | (dacă pacientul are peste| |*

*| | 10 ani) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Efecte adverse | Raportare la Agenţia | Monitorizare continuă |*

*| ale terapiei | Naţională a | |*

*| | medicamentului | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***NOTĂ \**** *Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale sau cerebrovasculare*

***V. PRESCRIPTORI***

*Medicii din specialităţile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.*

***Referinţe:***

*1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 2002 Jul 11; 347(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMra020552.*

*2. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. Pediatr Nephrol 2013 Jan; 28(1):51-9. doi: 10.1007/s00467-012-2242-5. Epub 2012 Aug 18.*

*3. Cystinosis Research Network (2014)*

*4. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, el al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet 1998 Apr; 18(4):319-24. doi: 10.1038/ng0498-319.*

*5. Emma ct al. (2014)*

*6. Elenberg, E., Norling, L., Kleinman, R. et al. Feeding problems in cystinosis. Pediatr Nephrol 12, 365-370 (1998). https://doi.org/10.1007/s004670050467.*

*7. Ballantyne and Trauner (2000)*

*8. Gahl ct al. (2007)*

*9. Nesterova and Gahl (2008)*

*10. Brodin-Sartorius A., Tete MJ, Niaudet P., Antignac C., Guest G., Ottolenghi C., Charbit M., Moyse D., Legendre C., Lesavre P., Cochat P., Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int. 2012 Jan; 81(2): 179-89. doi: 10.1038/ki.2011.277.*

*11. Ballantyne, Scarvie et al. (1997)*

*12. Spilkin AM, Ballantyne AO, Babchuck LR, Trauner DA. 2007. Non-Verbal Deficits in Young Children With a Genetic Metabolic Disorder: WPPSI-III Performance in Cystinosis. Am J Med Genet Part B 144B:444-447*

*13. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol. 2011Feb; 26(2):205-15.doi: 10.1007/s00467-010-1627-6.*

*14. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int. 2012; 81(2): 127-129. doi:10.1038/ki.2011.301*

*15. Emma F., Nesterova G., Langman C., et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94. doi:10.1093/ndt/gfu090*

*16. Kimonis, V. E., Troendle, et al. (1995). Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80(11), 3257-3261.*

*17. Greco M., Brugnara M., Zaffanello M., Taranta A., Pastore A., Emma F. Longterm outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. Pediatr Nephrol. 2010 Dec; 25(12):2459-67. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8.*

**#M2**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE***

***I. Definiţia afecţiunii:***

*Scleroza multiplă (SM) reprezintă o patologie autoimună cronică inflamatorie a sistemului nervos central. În SM, sistemul imun atacă tecile de mielină, oligodendrocitele şi axonii cauzând deficit neurologic, tulburări psihice şi de cogniţie. SM a fost clasificată conform evoluţiei clinice în: recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă şi progresiv-recurentă.*

*Dificultatea la mers este frecventă la pacienţii cu SM şi are un impact major asupra calităţii vieţii.*

*Dizabilitatea la mers reprezintă o povară economică şi socială, conducând la pierderea productivităţii şi a independenţei.*

***II. Stadializarea afecţiunii:***

*Scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS - Expanded Disability Status Scale) va fi folosită ca şi instrument de evaluare. EDSS variază de la 0 la 10 în unităţi incrementale de 0,5 care reprezintă în mod secvenţial niveluri mai ridicate de dizabilitate, în care 0 se referă la examinarea neurologică normală şi 10 se referă la decesul cauzat de scleroză multiplă.*

*Tratamentul poate fi administrat pacienţilor diagnosticaţi cu scleroză multiplă care prezintă invaliditate la mers evaluată prin scala EDSS 4-7, la pacienţii adulţi cu scleroză multiplă.*

***III. Criterii de includere***

*- Vârsta: peste 18 ani*

*- Diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă şi progresiv-recidivantă conform criteriilor McDonald 2017 revizuite, în urmă cu cel puţin 3 luni*

*- Scor EDSS între 4.0 - 7.0 (inclusiv)*

*- Prezenţa dificultăţilor la mers*

***IV. Contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate cunoscută la fampiridină, substanţe care conţin piridină, sau orice alt ingredient aflat în compoziţia tabletei de Fampiridină*

*- Pacienţi cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (Clearance al creatininei < 80 mL/min/1.73 m2)*

*- Utilizarea concomitentă cu medicamente care acţionează ca inhibitori ai transportului cationilor organici 2 (OCT2) de exemplu: amprenavir, ciclosporina, cimetidină, dexametazonă, esomperazol, estradiol, famotidină, pirimetamină, prbenecid, procainamidă, rabeprazol, ranitidină, ritonavir, testosteron, tipranavir, trimetoprim.*

*- Pacienţii care prezintă crize convulsive în antecedente sau în prezent.*

***V. Modalitate de administrare (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

*-* ***Doza:*** *10 mg de două ori pe zi, administrat la interval de 12 ore (un comprimat dimineaţa şi unul seara)*

*- Nu este necesară administrarea cu frecvenţă mai mare sau la dozele mai mari decât cele recomandate*

*- Comprimatele nu trebuie luate împreună cu alimente, se administrează pe cale orală.*

*- Studiile clinice au identificat apariţia beneficiilor clinice în decurs de 2 până la 4 săptămâni*

*- În cazul evidenţierii beneficiului clinic, tratamentul se poate continua până la o durată de minim 6 luni.*

*-* ***Durata medie a tratamentului:*** *Până la declinul abilităţii la mers.*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*Se recomandă utilizarea unei evaluări a capacităţii de mers, de exemplu Testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanţă de aproximativ 7 m (T25FW - Timed 25 Foot Walk) sau scala mersului pe jos în 12 itemi pentru scleroza multiplă (MSWS12 - Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale) pentru evaluarea progreselor în decurs de două până la patru săptămâni.*

***VI. Criterii de excludere din tratament:***

*- Reacţii adverse severe*

*- Comorbidităţi - Insuficienţă renală severă (Clearance al creatininei < 50 mL/min/1.73 m2);*

*- Pacienţi care dezvoltă crize convulsive pe perioada tratamentului (tratamentul cu fampiridină creşte riscul de apariţie a crizelor convulsive, trebuind administrat cu precauţie în prezenţa factorilor de risc care ar putea scădea pragul de apariţie)*

*- Non-responder: La pacienţii care prezintă un declin al abilităţii la mers, cu absenţa îmbunătăţirii scorului T25FW sau MSWS-12 cu cel puţin 20% faţă de săptămâna 0 la două săptămâni de la iniţierea tratamentului se vor căuta alte cauze etiologice, respectiv se va sista tratamentul timp de două săptămâni, cu reevaluare ulterioară a simptomatologiei.*

***VII. Reluare tratament (condiţii)***

*- După perioada de wash-out de două săptămâni la pacienţii non-responder se face reevaluarea stării de dizabilitate a pacientului prin scorul T25FW şi MSWS12. La constatarea îmbunătăţirii dizabilităţii cu cel puţin 20% faţă de săptămâna 0, se consideră că pacientul prezintă beneficiu clinic şi va continua tratamentul pentru cel puţin 6 luni.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se mai constată niciun beneficiu clinic după evaluarea ulterioară perioadei de wash-out.*

***VIII. Prescriptori***

*Medici din specialitatea Neurologie cu experienţă în tratamentul sclerozei multiple.*

**#M13**

*[****Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 274 cod (B01AF03)****] \*\*\* Abrogat*

**#M2**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB***

***I. Indicaţii şi criterii de includere***

*Adulţi (vârsta >/= 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă*

*Evolocumab este indicat ca adjuvant la dietă la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă:*

*- 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 recomandată de evolocumab este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.*

*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 >/= | pre-tratament |*

*| | 180/110 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% | < 116 mg/dl |*

*|* ***scăzut*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.*

*Evolocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.*

*Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.*

*Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Evolocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, echimoze, eritem, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.*

***III. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. Precauţii de administrare***

*Evolocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

***V. 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.*

***VI. 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.*

**#M11**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM***

***I. Indicaţia terapeutică:***

*1. Tratamentul cancerului de prostată* ***non-metastatic rezistent la castrare*** *(nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbaţi adulţi, care prezintă un* ***risc crescut*** *de a dezvolta boală metastatică*

*2. Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbaţi adulţi, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere:***

***Indicaţia 1:***

*- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;*

*- absenţa metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic - cu excepţia metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcaţia iliacă;*

*- pacienţi cu adenocarcinom al prostatei* ***rezistent la castrare (CRPC)*** *şi cu* ***risc crescut de a dezvolta boala metastatică****, conform definiţiilor de mai jos:*

*•* ***cancerul de prostată rezistent la castrare****,* ***non-metastatic*** *este caracterizat conform Ghidului Asociaţiei Europene de Urologie (EAU, ediţia 2020) printr-un* ***nivel al testosteronului < 50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru)*** *asociat cu* ***progresia biochimică****, adică* ***3 creşteri consecutive ale PSA*** *la o distanţă de cel puţin o săptămână, rezultând* ***două creşteri de minim 50% faţă de valoarea nadir (cea mai mică)*** *şi un* ***PSA > 2 ng/ml\*****.*

*•* ***riscul crescut pentru apariţia determinărilor secundare la distanţă*** *a fost apreciat în trialul clinic de înregistrare pentru această indicaţie (SPARTAN) prin* ***timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) </= 10 luni****; se consideră ca pacienţii care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă şi deces specific cancerului de prostată.*

*\* Criteriul "****o valoare PSA > 2 ng/ml****", din definiţia de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimină cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.*

***Indicaţia 2:***

*- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;*

*- cel puţin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă*

*- pacienţi cu adenocarcinom al prostatei metastatic* ***sensibil la terapie hormonală*** *(care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)*

*- minim 1 an de la terminarea tratamentului local cu viză curativă (prostatectomie radicală, radioterapie) sau al ADT adjuvante, după caz.*

***II. Criterii de excludere:***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- pacienţi care întreţin relaţii sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepţie foarte eficientă pe parcursul tratamentului şi timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.*

*- tratament anterior cu antiandrogeni de generaţie nouă (ex. enzalutamida);*

*- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);*

*- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenţia urologică (ex. obstrucţia căilor urinare moderată sau severă sau apariţia hidronefrozei, datorită tumorii primare)\*;*

*- hipertensiune arterială necontrolată\*.*

*- antecedente de convulsii sau prezenţa unei afecţiuni care predispune la apariţia acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)\*;*

***Doar pentru indicaţia 1:***

*- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.*

***Doar pentru indicaţia 2:***

*- ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;*

*- metastaze ganglionare şi/sau viscerale în absenţa metastazelor osoase.*

*\* medicul curant va aprecia dacă prezenţa acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile tratamentului depăşesc riscurile potenţiale asociate cu aceste comorbidităţi (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri şi va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).*

***III. Tratament:***

***Posologie***

*Forma farmaceutică - comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare - cutie cu 120 cp.*

*Doza recomandată este de* ***240 mg*** *(patru comprimate de 60 mg) sub forma* ***unei doze unice pe zi****, administrată pe cale orală.*

*- Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente.*

*- La pacienţii fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.*

*- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiaşi zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.*

*- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă*

*- Dacă un pacient prezintă o reacţie adversă cu grad de toxicitate >/= 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă şi nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad </= 1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeaşi doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)*

***IV. Contraindicaţii:***

*Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu Xtandi, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potenţialul de apariţie a torsadei vârfurilor.*

***Categorii speciale de pacienţi***

*-* ***Vârstnici:*** *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.*

*-* ***Copii şi adolescenţi:*** *Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi*

*-* ***Insuficienţă renală:*** *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populaţie de pacienţi. Dacă se iniţiază tratamentul, pacienţii trebuie monitorizaţi din perspectiva reacţiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.*

*-* ***Insuficienţă hepatică:*** *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Clasa A şi, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienţi.*

***Atenţionări speciale - riscul pentru apariţia convulsiilor***

*- Dacă pacienţii dezvoltă* ***convulsii*** *în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienţii trataţi concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.*

*În două studii randomizate (SPARTAN şi TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat apalutamidă şi la 0,2% dintre pacienţii trataţi cu placebo. Aceste studii au exclus pacienţii cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanţi pentru convulsii. Nu există experienţă clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienţii care au prezentat convulsii.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

***Monitorizarea tratamentului:***

***Recomandări pentru investigaţii efectuate înainte de iniţierea tratamentului\*:***

*- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;*

*- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;*

*- PSA;*

*- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);*

*- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);*

*- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili factori predispozanţi pentru convulsii)*

***Recomandări pentru investigaţii efectuate periodic pe parcursul tratamentului\*:***

*- hemoleucograma şi analize biochimice la recomandarea medicului curant;*

*- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);*

*- PSA;*

*- evaluare imagistică periodică (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; IRM).*

*\* medicul curant va stabili investigaţiile necesare pentru fiecare pacient în parte.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

***Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:***

*- progresia bolii, respectiv apariţia metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicaţia 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicaţia 2).*

*- PSA (variaţia acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicaţia 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicaţia 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variaţia în creştere a PSA (în absenţa progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.*

*- decizia medicului sau a pacientului.*

*- toxicitate semnificativă - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.*

***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.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 277 cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM***

***I. Indicaţii:***

*Prevenirea şi tratamentul deficitului clinic de vitamina B1, care nu se poate remite prin măsuri dietetice la pacienţii cu diabet zaharat. Tratamentul neuropatiilor şi a tulburărilor cardiovasculare care sunt induse de carenţa de vitamina B1 la pacienţii cu diabet zaharat.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*- pacienţi cu diabet zaharat şi cu deficit clinic de vitamina B1*

*- pacienţii cu diabet zaharat cu diagnostic de neuropatie şi/sau tulburări cardiovasculare induse de deficitul de vitamina B1*

***III. Doze şi mod de administrare:***

*Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 300 mg, odată pe zi, la persoanele adulte cu vârsta peste 18 ani.*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*După 4 săptămâni de la iniţierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea de benfotiamina.*

***V. Contraindicaţii:***

*- hipersensibilitate la substanţă activă sau la excipienţi.*

*- la pacienţii cu insuficienţă hepatică se impune administrarea cu precauţie a benfotiaminei*

***VII. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu benfotiamina va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:***

*Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 278 cod (A11DBN1): DCI COMBINAŢII***

***I. Indicaţii:***

*Pacienţi cu diabet zaharat cu polineuropatie diabetică şi/sau alte afecţiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamina B1 (tiamina) şi vitamina B6 (piridoxina).*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific:***

*- pacienţii adulţi, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu deficit clinic de vitamina B1 şi B6*

*- pacienţii adulţi, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu diagnostic de neuropatie şi/sau boli ale sistemului nervos induse de deficitul de vitamina B1 şi B6.*

***III. Doze şi mod de administrare:***

*Doza uzuală este dependentă de concentraţia preparatelor.*

*• Pentru Milgamma N (40 mg/90 mg/250 µg): Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori pe zi. În cazuri mai puţin severe şi în cazul unei ameliorări semnificative, se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic.*

*• Pentru Milgamma (50 mg/0,2250 mg): Doza recomandată este de 1 drajeu de 4 ori pe zi.*

*• Pentru Milgamma 100 mg + 100 mg (100 mg/100 mg): Doza recomandată este de 1 drajeu pe zi. În cazuri acute doza poate fi crescută la 1 drajeu de 3 ori pe zi*

*• Pentru Neuromultivit R (100 mg/200 mg/0,2 mg): Doza recomandată este de 1 comprimat de 3 ori pe zi*

*• Pentru Milgamma NA fiole (100 mg/50 mg): Doza recomandată este de:*

*- pentru începerea tratamentului/afecţiuni acute: 1 ml (1 fiolă) soluţie injectabilă Milgamma NA o dată pe zi*

*- pentru tratamentul de întreţinere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluţie injectabilă Milgamma NA, săptămânal.*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*După 4 săptămâni de la iniţierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea combinaţiei.*

***V. Contraindicaţii:***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi.*

*- tumori maligne*

***VII. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia de vitamina B1 şi B6 va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori:***

*Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicină internă, medici de familie.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

***1. Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.***

*În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:*

*-* ***forma uşoară****, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)*

*-* ***forma moderată****, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)*

*-* ***forma severă****, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).*

*Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.\*i*

***2. Manifestările hemoragice:***

*- fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 şi 3).*

***Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea Hemofiliei | Caracteristicile sângerării |*

*| (nivelul factorului VIII | |*

*| în procente) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Severă (F VIII < 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la|*

*| | nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în |*

*| | general fără o cauză precizată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Moderată (F VIII 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot apare spontan; |*

*| | hemoragii grave prelungite în urma |*

*| | traumatismelor sau intervenţiilor |*

*| | chirurgicale |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uşoară (F VIII - 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul |*

*| | traumatismelor majore sau intervenţiilor |*

*| | chirurgicale |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tabel nr. 2: Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemartroze | 70 - 80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemoragii musculare | 10 - 20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemoragii SNC | < 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tabel nr. 3: În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa în pericol|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Articulaţii | Cerebrale (SNC) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Musculatura şi ţesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bucale/nazale/intestinale | Gât/faringe |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematurie | Traumatisme severe |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***3. Protocol de diagnostic iniţial al hemofiliei congenitale:***

*Diagnosticul*

*Suspiciunea de diagnostic*

*• anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);*

*• diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);*

*• circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).*

*Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie*

*• timp parţial de tromboplastină activat (TPTA);*

*• timp de consum de protrombină;*

*• timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);*

*• corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu;*

*• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.*

***Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de | Nr. |*

*| | | | sângerare | Trombocite |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boala von Willebrand| Normal | Normal sau | Normal sau | Normal sau |*

*| | | Prelungit | Prelungit | Redus |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Defect de trombocite| Normal | Normal | Normal sau | Normal sau |*

*| | | | Prelungit | Redus |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Precizarea formei de severitate a hemofiliei*** *- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.*

***Identificarea inhibitorilor*** *- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX.*

***II. INDICAŢII TERAPEUTICE:***

***Tratamentul şi profilaxia hemoragiilor la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).****\*ii*

*Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătăţire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Fracţiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a creşte timpul de înjumătăţire plasmatică.\*iii*

***III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:***

***1. Criterii de includere în tratament:***

*- Pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (uşoară, moderată sau severă).*

***2. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbat 80;*

*- Reacţii alergice cunoscute la proteine de şoarece sau hamster;*

*- Pacienţii cu vârsta de sub 12 ani.*

***IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU RURIOCTOCOG ALFA PEGOL*** *(doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):*

***1. Doze***

*Doza şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului.*

*Numărul de unităţi de factor VIII administrat este exprimat în unităţi internaţionale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentraţiei stabilit de OMS pentru medicamentele care conţin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferinţă, în unităţi internaţionale (relativ la un standard internaţional pentru factorul VIII în plasmă).*

*O unitate internaţională (UI) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.*

***2. Mod de administrare***

*Rurioctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.*

*Viteza de administrare trebuie stabilită în funcţie de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.*

***3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:***

*- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an;*

*- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.*

*În cazul profilaxiei, doza recomandată este de* ***40 până la 50 UI de Rurioctocog alfa pegol per kg greutate corporală****,* ***de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile****. Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.\*iv*

*În cadrul studiului CONTINUATION, pacienţii cu vârsta >/= 12 ani din grupul care a primit tratament profilactic cu doză fixă administrată de două ori pe săptămână, care nu au prezentat sângerări spontane timp de 6 luni, pot trece la administrarea la fiecare 5 zile şi, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.\*v*

***4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":***

*Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observaţia empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.*

*Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:*

***Unităţi internaţionale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5***

*Cantitatea administrată şi frecvenţa de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacităţii clinice, pentru fiecare pacient în parte.*

*În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % faţă de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.*

*Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare şi în intervenţiile chirurgicale:*

***Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Gradul hemoragiei/*** *|* ***Nivelul plasmatic*** *|* ***Frecvenţa de administrare*** *|*

*|* ***tipul de procedură*** *|* ***de factor VIII*** *|* ***(ore)/durata tratamentului*** *|*

*|* ***chirurgicală*** *|* ***necesar (% din*** *|* ***(zile)*** *|*

*| |* ***normal sau UI/dl)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Hemoragie*** *| | |*

*| • Hemartroză | 20 - 40 | • Se repetă injecţiile la |*

*| incipientă, | | interval de 12 - 24 de ore,|*

*| sângerare musculară| | cel puţin 1 zi, până la |*

*| sau sângerare la | | oprirea episodului de |*

*| nivelul cavităţii | | sângerare, după cum o |*

*| bucale. | | indică evoluţia durerii, |*

*| | | sau până la vindecare |*

*| | | |*

*| • Hemartroză mai | 30 - 60 | • Se repetă injecţiile la |*

*| extinsă, sângerare | | interval de 12 până la 24 |*

*| musculară sau | | de ore, timp de 3 - 4 zile |*

*| hematom | | sau mai mult, până la |*

*| | | dispariţia durerii şi a |*

*| | | manifestărilor acute de |*

*| | | dizabilitate. |*

*| | | |*

*| • Hemoragii care | 60 - 100 | • Se repetă injecţiile la |*

*| pun viaţa în | | interval de 8 până la 24 de|*

*| pericol. | | ore, până la îndepărtarea |*

*| | | pericolului. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Intervenţie*** *| | |*

*|* ***chirurgicală*** *| | |*

*| • Minoră | 30 - 60 | • La interval de 24 de ore |*

*| Inclusiv extracţii | | cel puţin o zi, până la |*

*| dentare | | vindecare. |*

*| | | |*

*| • Majoră | 80 - 100 | • Se repetă injecţiile la |*

*| | Pre şi post | interval de 8 până la 24 de|*

*| | operator | ore, până când se obţine |*

*| | | vindecarea adecvată a |*

*| | | plăgii, apoi se continuă |*

*| | | tratamentul încă alte cel |*

*| | | puţin 7 zile, pentru a |*

*| | | menţine un nivel al |*

*| | | activităţii factorului VIII|*

*| | | de 30 - 60% (UI/dl). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Copii şi adolescenţi***

*Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii şi adolescenţi (12 până la 18 ani) este acelaşi ca la pacienţii adulţi.*

*Tratamentul profilactic la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani este similar cu cel la pacienţii adulţi.*

*Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.*

***V. CONTRAINDICAŢII:***

*Hipersensibilitate la substanţa activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienţi.*

*Reacţii alergice cunoscute la proteine de şoarece sau hamster.*

***VI. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:***

*- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacţii alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi usturime la nivelul locului injecţiei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupţie cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, stare de nelinişte, tahicardie, senzaţie de constricţie toracică, furnicături, vărsături, respiraţie şuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv şoc);*

*- siguranţa Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienţi cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% faţă de normal) trataţi anterior, cărora li s-a administrat cel puţin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;\*vi*

***Atenţionări şi precauţii:***

*- în cazul apariţiei simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;*

*- formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecţiunii, precum şi cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Relevanţa clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariţie a unui răspuns clinic insuficient, în comparaţie cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.*

*- Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic "nu conţine sodiu".*

***VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:***

*- monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare şi a statusului articular;*

*- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată şi a frecvenţei de repetare a perfuziilor.*

***VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster.*

***IX. MEDICI PRESCRIPTORI:***

*Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.*

*------------*

*\*i WFH, 2020 https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2020/26/S6 (accesat pe 5 ianuarie 2021).*

*\*ii RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation\_ro.pdf, p. 3.*

*\*iii RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation\_ ro.pdf, p. 8.*

*\*iv RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation\_ ro.pdf, p. 4.*

*\*v Chowdary, P, Mullins, ES, Konkle, BA, et al.: Long-term safety and efficacy results from a phase 3b, openlabel, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis în previously treated patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2020; 26: e168 - e178. https://doi.org/10.1111/hae.14052.*

*\*vi RCP Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation\_ro.pdf, p. 6.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 280 cod (C09BB02): DCI COMBINAŢII (ENALAPRILUM + LERCANIDIPINUM)***

***I. Indicaţia terapeutică*** *- hipertensiune arterială esenţială la pacienţii adulţi*

***II. Criterii de includere în tratament:***

*Pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială esenţială:*

*- a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de enalapril de 20 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniţia tratamentul cu Combinaţia fixă Enalapril + Lercanidipinum 20 mg/10 mg*

*- a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de lercanidipinum de 10 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniţia tratamentul cu Combinaţia fixă Enalapril + Lercanidipinum 10 mg/10 mg*

*- a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat cu asocierea enalapril 20 mg - lercanidipină 20 mg, substanţele active fiind administrate sub formă de comprimate separate, pentru care se poate iniţia tratamentul cu Combinaţia fixă Enalapril + Lercanidipinum 20 mg/20 mg.*

***III. Criterii de excludere/contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate la oricare inhibitor al ECA, blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sau la oricare dintre excipienţi;*

*- Antecedente de angioedem determinat de un tratament anterior cu un inhibitor ECA*

*- Angioedem ereditar sau idiopatic;*

*- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină;*

*- Obstrucţie a tractului de ejecţie de la nivelul ventriculului stâng, incluzând stenoză aortică;*

*- Insuficienţă cardiacă congestivă netratată;*

*- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în luna anterioară);*

*- Insuficienţă hepatică severă;*

*- Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), incluzând pacienţi care efectuează şedinţe de hemodializă;*

*- Administrare concomitentă cu: inhibitori puternici ai CYP3A4, ciclosporină, grepfruit sau suc de grepfruit;*

*- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie iniţiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;*

*- Administrarea concomitentă cu medicamente care conţin aliskiren la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m2);*

***IV. Tratament***

*- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de enalapril şi lercanidipină. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu ţinta valorilor tensionale, 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. Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, de preferat dimineaţa, cu cel puţin 15 minute înainte de masă.*

*- Utilizarea la pacienţi vârstnici: doza trebuie stabilită ţinând cont de funcţia renală a pacientului;*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*- La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, cu sau fără insuficienţă renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat sub supraveghere medicală, iar pacienţii trebuie urmăriţi îndeaproape, ori de câte ori doza de enalapril şi/sau diuretic este modificată. Măsuri similare se pot aplica pacienţilor cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrală vasculară;*

*- Boala de nod sinusal: lercanidipina trebuie administrată cu prudenţă la pacienţii cu boală de nod sinusal fără stimulator cardiac;*

*- Insuficienţă ventriculară stângă: este necesară precauţie;*

*- Boală cardiacă ischemică: este necesară precauţie;*

*- În insuficienţa renală: este necesară precauţie în special la iniţierea tratamentului cu enalapril la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Potasemia şi creatininemia trebuie monitorizate în timpul tratamentului;*

*- Hipertensiunea arterială renovasculară: la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi funcţional unic, în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA există un risc crescut de apariţie a hipotensiunii arteriale sau a insuficienţei renale. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici şi cu o stabilire atentă a dozelor iar funcţia renală trebuie monitorizată;*

*- Transplant renal: utilizarea de enalapril-lercanidipină nu este recomandată;*

*- Insuficienţă hepatică: La pacienţii la care apare icter sau prezintă o creştere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice în timpul administrării de inhibitori ECA, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt şi instituit tratament adecvat; este necesară precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată;*

*- Dializă peritoneală: apariţia unui efluent peritoneal tulbure la pacienţii care efectuează dializă peritoneală. Turbiditatea este determinată de creşterea concentraţiei trigliceridelor în efluentul peritoneal;*

*- Neutropenie/agranulocitoză: Enalaprilul trebuie utilizat cu prudenţă maximă la pacienţii cu boală vasculară de colagen, la cei care urmează tratament cu imunosupresoare, alopurinol, procainamidă sau dacă sunt prezenţi mai mulţi dintre aceşti factori de risc, mai ales în prezenţa unei insuficienţe renale preexistente. Dacă se utilizează enalapril la aceşti pacienţi, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienţii trebuie instruiţi să raporteze medicului orice semn de infecţie;*

*- Hipersensibilitate/angioedem: poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea de enalapril iar pacientul trebuie monitorizat cu atenţie, pentru asigurarea faptului că simptomele au dispărut complet, înainte de externarea din spital;*

*- Reacţii anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de insecte: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare desensibilizare;*

*- Reacţii anafilactoide în timpul LDL-aferezei: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare procedură de afereză;*

*- La pacienţii cu diabet zaharat trataţi cu antidiabetice orale sau insulină: iniţierea terapiei cu inhibitor ECA cu monitorizare strictă în special în prima lună, pentru depistarea hipoglicemiei;*

*- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu cu enalapril nu este recomandată; asocierea cu blocante ale receptorilor de angiotensină II sau cu aliskiren nu este recomandată; inductorii CYP3A4 (fenitoină, carbamazepină, rifampicină) reduc concentraţia plasmatică a lercanidipinei;*

*- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie iniţiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;*

*- Rasa neagră: eficienţă mai redusă;*

*- Alăptare: enalapril-lercanidipină nu este recomandat în timpul alăptării;*

*- Pentru detalii, se va consulta RCP.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*- Hipotensiune arterială simptomatică, apariţia efectelor adverse majore conform RCP*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialităţi.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 281 cod (C09DB05): DCI COMBINAŢII (IRBESARTANUM + AMLODIPINUM)***

***I. Indicaţia terapeutică*** *- hipertensiune arterială esenţială la pacienţii adulţi*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială esenţială a căror tensiune arterială este deja controlată cu irbesartan şi amlodipină administrate în asociere la aceleaşi doze ca şi cele din medicamentul combinat.*

***III. Criterii de excludere/contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate la irbesartan, amlodipină, derivaţi de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi în RCP;*

*- Şoc (inclusiv şoc cardiogen);*

*- Obstrucţionarea tractului de ejecţie al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);*

*- Insuficienţă cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;*

*- Trimestrele al doilea şi al treilea de sarcină;*

*- Hipotensiune arterială severă;*

*- Utilizarea concomitentă cu aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (rata de filtrare glomerulară (RFG) < 60 mL/min/1,73 m2)*

***IV. Tratament***

*- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate pentru fiecare componentă (amlodipină şi irbesartan). Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, cu sau fără alimente;*

*- Doza maximă recomandată este de irbesartan 300 mg/amlodipină 10 mg;*

*- Utilizarea la pacienţi vârstnici: Schemele obişnuite de administrare sunt recomandate la vârstnici, dar, din cauza prezenţei amlodipinei, creşterea dozei trebuie efectuată cu grijă;*

*- Utilizarea la pacienţi cu insuficienţă renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală;*

*- Utilizarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică: din cauza prezenţei amlodipinei, medicamentul trebuie administrat cu precauţie;*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*- Criza hipertensivă: nu există date privind siguranţa şi eficacitatea;*

*- Depleţie volemică şi sodică: trebuie corectate înainte de iniţierea tratamentului cu combinaţia în doză fixă de irbesartan/amlodipină;*

*- Hipertensiune arterială renovasculară: risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală;*

*- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu şi irbesartan;*

*- Stenoză valvulară aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: este indicată o precauţie specială;*

*- Aldosteronism primar: utilizarea irbesartanului nu este recomandată;*

*- Sarcină: atunci când este confirmată sarcina, tratamentul cu irbesartan/amlodipină, combinaţie în doză fixă trebuie întrerupt cât mai curând posibil şi, dacă este cazul, trebuie iniţiat un tratament alternativ;*

*- Insuficienţă cardiacă: amlodipina trebuie administrată cu precauţie;*

*- Insuficienţă hepatică: tratamentul cu amlodipină trebuie iniţiat cu doza aflată la limita inferioară a intervalului de doze şi este necesară precauţie atât la iniţierea tratamentului, cât şi la creşterea dozei;*

*- Pentru detalii, se va consulta RCP.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*- Hipotensiune arterială simptomatică, apariţia efectelor adverse majore conform RCP*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialităţi.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM***

***I. Indicaţii terapeutice***

***Adulţi şi adolescenţi***

*Dupilumab este indicat la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, ca terapie adăugată de întreţinere pentru astm sever, însoţit de inflamaţie de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreţinere.*

***Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani***

*Dupilumab este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani, ca terapie adăugată de întreţinere pentru astm sever, însoţit de inflamaţie de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreţinere.*

*Inflamaţia de tip Th2 este o componenta importantă în mecanismul fiziopatologic al astmului.*

*Dupilumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care exercită o acţiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) şi interleukinei-13 (IL-13).*

*Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 Rα/γc), precum şi semnalizarea celulară a IL-4 şi IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 Rα/IL-13 Rα). IL-4 şi IL-13 sunt factorii principali implicaţi în afecţiunile inflamatorii de tip Th2 la om, cum este astmul de tip Th2.*

*La pacienţii trataţi cu Dupilumab se produce blocarea timpurie a cascadei inflamatorii de tip Th2, interferând receptorii specifici pentru IL-4 şi IL-13 şi determinând un efect în lanţ asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.*

***II. Criterii de includere a pacienţilor cu astm sever în tratament cu dupilumab***

***a) Criterii de includere:***

*1. Adulţi şi adolescenţi cu astm sever cu vârsta de 12 ani şi peste;*

*2. Copii cu astm sever cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani*

*3. Pacienţi cu astm sever inadecvat controlat (având exacerbări în ultimul an) cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) sau controlaţi doar cu doze de corticosteroizi de administrare orală (CSO) (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienţi corticodependenţi) care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip Th2 şi conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA 2022) încă prezintă:*

*- Eozinofile în sânge >/= 150 elemente/µL şi mai puţin de 1500 elemente/µL*

***sau***

*- FeNO >/= 20 ppb*

***sau***

*- Eozinofile în spută >/= 2%*

***sau***

*- Elemente ale astmului alergic (pacienţi sensibilizaţi la un aeroalergen având IgE > 30 UI/ml - 1300 UI/ml)*

***sau***

*- Necesitatea menţinerii CSO pentru a asigura controlul şi lipsa exacerbărilor frecvente (>/= 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (>/= 1/an) care necesită spitalizare.*

*Dacă eozinofilele şi/sau FeNO nu sunt crescute se recomandă repetarea de până la 3 ori a determinărilor, la cel puţin 1 - 2 săptămâni de la oprirea OCS sau de la reducerea la cea mai mică doză de OCS necesară pentru un control relativ al bolii.*

*4. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:*

*a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);*

*b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete sau vaping);*

*5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2022, definită prin una dintre:*

*a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);*

*b. exacerbări frecvente (>/= 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (>/= 1/an) care necesită spitalizare.*

*\* CSO - corticoterapie orală*

*\* CSI - corticoterapie inhalatorie*

*\* FeNO - fracţia de oxid nitric în aerul exhalat*

***b) Criterii de excludere din tratamentul cu dupilumab***

*- copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronşic sever*

*Contraindicaţii*

*- Hipersensibilitate/intoleranţă la dupilumab sau la unul din excipienţi*

***III. Tratament***

***1. Posologie***

***Doza recomandată la adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste):***

*La următoarele categorii de pacienţi se recomandă o doză iniţială de 600 mg (două injecţii de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni*

*- pacienţi cu astm sever şi care se află în tratament de menţinere cu corticosteroizi orali*

*- pacienţi cu astm sever şi dermatită atopică moderată până la severă concomitentă*

*- adulţi cu astm sever şi cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoţită de polipoză nazală*

*Pentru toţi ceilalţi pacienţi, se recomandă o doză iniţială de 400 mg (două injecţii de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni.*

***Doza recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani****, în funcţie de greutate:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Greutate corporală a*** *|* ***Dozele iniţială şi ulterioare*** *|*

*|* ***pacientului*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 15 kg - 30 kg | 100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |*

*| | sau |*

*| | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 30 kg - 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |*

*| | sau |*

*| | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*La copiii cu astm bronşic şi dermatită atopică severă asociată, conform indicaţiei aprobate, doza recomandată este:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Greutate corporală****|* ***Doză iniţială*** *|* ***Doze ulterioare*** *|*

*|* ***a pacientului*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 15 kg până la | 300 mg (o injecţie de | 300 mg la interval de 4|*

*| mai puţin de 60 kg| 300 mg) în Ziua 1, | săptămâni (Q4W)\*), |*

*| | urmată de o doză de 300| începând după 4 |*

*| | mg în Ziua 15 | săptămâni de la doza |*

*| | | din Ziua 15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecţii | 300 mg la interval de 2|*

*| | de 300 mg) | săptămâni (Q2W) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului*

***2. Durata terapiei:*** *dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită la prima reevaluare (la 4 luni de la iniţiere, conform GINA 2022) şi apoi cel puţin anual, în funcţie de gradul de control, estimat prin severitatea afecţiunii şi prin frecvenţa exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat încă 6 - 12 luni pentru pacienţii la care se menţine răspunsul parţial favorabil, apoi reevaluare. Medicaţia va fi prelungită apoi doar la cei cu răspuns bun, în baza evaluării anuale.*

***3. Mod de administrare***

*Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienţi este seringa preumplută de dupilumab.*

*Dupilumab se administrează injectabil, subcutanat, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepţia unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical, şi în regiunea superioară a braţului. Administrarea la nivelul regiunii superioare a braţului este recomandată doar dacă dupilumab este administrat de o altă persoană.*

*Fiecare seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut sunt pentru o singură utilizare.*

*Pentru doza iniţială de 600 mg se administrează consecutiv două injecţii de 300 mg, în două locuri de administrare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecţiei, la fiecare injecţie în parte.*

*Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.*

*Tratamentul cu dupilumab poate fi administrat injectabil la domiciliu, dacă medicul curant stabileşte că acest lucru este adecvat, fie prin autoadministrare, fie administrat de persoana care îngrijeşte pacientul.*

*Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere, în spital sau în cabinetul medical al specialistului ce iniţiază terapia.*

*Pacienţilor şi/sau persoanelor care îngrijesc pacienţii trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea şi administrarea dupilumab, anterior utilizării.*

*În cazul pacienţilor copii, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani, administrarea primelor două doze de dupilumab se vor face sub supravegherea medicului prescriptor, următoarele putând fi efectuate în cabinetul medicului de familie, până la vizita de reevaluare, vizită destinată stabilirii existenţei unui răspuns terapeutic. Ulterior, aparţinătorii pot opta, în baza unui instructaj adecvat şi a unui consimţământ semnat pentru administrare la domiciliu, de către persoana care îngrijeşte pacientul.*

***4. Doză omisă****. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecţia trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluaţi schema terapeutică iniţială a pacientului.*

*Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, aşteptaţi până la următoarea doză conform programului iniţial. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecţia trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluaţi schema terapeutică iniţială a pacientului.*

*Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administraţi doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.*

***5. Reacţii adverse posibile***

***Reacţii de hipersensibilitate:*** *Dacă apare o reacţie de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiată terapia adecvată.*

*Au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică, angioedem şi boală a serului/reacţii asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacţie anafilactică şi angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la şapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab.*

***Alte reacţii adverse frecvente*** *pot fi: reacţii la locul de administrare al injecţiei (includ eritem, edem, prurit, durere şi inflamaţie), conjunctivită, artralgie, herpes oral şi eozinofilie.*

*Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacţii asemănătoare cu boala serului, reacţie anafilactică şi keratită ulcerativă.*

***Raportarea reacţiilor adverse.***

*Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să raporteze imediat orice reacţie adversă suspectată a fi produsă de terapia cu dupilumab prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*1. Pacienţii care prezintă infestări cu helminţi preexistente trebuie trataţi înainte de iniţierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienţii se infestează în timpul tratamentului cu dupilumab şi nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.*

*2. Pacienţii aflaţi în tratament cu dupilumab pot fi imunizaţi cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau ce conţin subunităţi/fragmente virale (de exemplu vaccinarea pentru gripa sezonieră cu virus inactivat). Vaccinurile vii şi vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranţa şi eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii şi vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.*

*3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomandă şi opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaşte dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă şi opinia medicului pediatru/neonatolog*

*4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la iniţierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv şi sub directa supraveghere a unui medic.*

*5. Pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după iniţierea tratamentului.*

*6. Intercurenţele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab şi trebuiesc tratate conform practicii curente vizând exacerbările.*

***V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab***

*Evaluarea ţintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii şi a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puţin la 4 luni de la iniţierea tratamentului, prin următorii parametri (comparativ cu valorile preexistente iniţierii tratamentului cu dupilumab):*

*1. Controlul astmului prin chestionarele de control al astmului la adult şi copil ACT/ACTc sau ACQ (anexele 2 şi 3);*

*2. Prezenţa şi frecvenţa exacerbărilor severe;*

*3. Spirometrii (în mod ideal vor fi făcute 2 pe an, minim 1).*

*Pe baza acestor parametri medicul curant va clasifica răspunsul la tratament ca:*

*1.* ***Răspuns favorabil complet*** *pentru toate criteriile:*

*- ameliorarea scorului simptomatic ACT (vezi valorile de punctaj aferente controlului complet, pe vârste) sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 puncte;*

*- ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare;*

*- dispariţia exacerbărilor severe.*

*2.* ***Răspuns parţial favorabil*** *(cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);*

*3.* ***Răspuns nefavorabil*** *(niciun criteriu de răspuns favorabil) sau agravare.*

*Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine răspunsul favorabil (complet sau parţial) pe o perioadă de încă 6 - 12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu dupilumab doar pacienţii cu răspuns favorabil. Monitorizarea pacienţilor şi deciziile terapeutice vor fi personalizate în baza reevaluărilor la 3 - 6 luni interval.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:*

*1. Decizia unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul;*

*2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament, a lipsei de aderenţă la tratament şi la planul scris de acţiune privind controlul bolii sau a răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului) după vizita de la 16 săptămâni de la iniţierea făcută de specialist sau la vizita ce survine după perioada de extensie de 6 - 12 luni, recomandată la cei cu răspuns parţial favorabil, la momentul primei reevaluări.*

***VII. Prescriptori***

*Medicii care pot iniţia terapia cu dupilumab sunt cei din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică, pneumologie pediatrică, pediatrie. Continuarea prescripţiei poate fi făcută şi de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, în specialităţile mai sus menţionate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisă de medicul care a iniţiat tratamentul, în dozele şi pe durata prevăzută în aceasta (până la reevaluare). Calendarul reevaluărilor necesare fiecărui caz în parte, va fi comunicat prin scrisoarea medicală.*

**#M12**

ANEXA 1

***Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Corticosteroid inhalator*** *|* ***doză zilnică (mcg) (doza măsurată)*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***Mică*** *|* ***Medie*** *|* ***Mare*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (CFC)|* ***200 - 500*** *|* ***500 - 1000*** *|* ***>/= 1000*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (HFA)|* ***100 - 200*** *|* ***200 - 400*** *|* ***>/= 400*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Budesonidă (DPI) |* ***200 - 400*** *|* ***400 - 800*** *|* ***>/= 800*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ciclesonidă (HFA) |* ***80 - 160*** *|* ***160 - 320*** *|* ***>/= 320*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă furoat (DPI) |* ***100*** *|* ***n/a*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (DPI) |* ***100 - 250*** *|* ***250 - 500*** *|* ***>/= 500*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (HFA) |* ***100 - 250*** *|* ***250 - 500*** *|* ***>/= 500*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Mometazonă furoat |* ***110 - 220*** *|* ***220 - 440*** *|* ***>/= 440*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Triamcinolon acetonid |* ***400 - 1000*** *|* ***1000 - 2000****|* ***>/= 2000*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Corticosteroid inhalator*** *|* ***doză zilnică (mcg) (doza măsurată)*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***Mică*** *|* ***Medie*** *|* ***Mare*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (CFC)|* ***100 - 200*** *|* ***200 - 400*** *|* ***>/= 400*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (HFA)|* ***50 - 100*** *|* ***100 - 200*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Budesonidă (DPI) |* ***100 - 200*** *|* ***200 - 400*** *|* ***>/= 400*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Budesonidă (nebulizator) |* ***250 - 500*** *|* ***500 - 1000*** *|* ***>/= 1000*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ciclesonidă (HFA) |* ***80*** *|* ***80 - 160*** *|* ***>/= 160*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă furoat (DPI) |* ***50*** *|* ***n/a*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (DPI) |* ***50 - 100*** *|* ***100 - 200*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (HFA) |* ***50 - 100*** *|* ***100 - 200*** *|* ***>/= 200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Mometazonă furoat |* ***100*** *|* ***200*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M12**

ANEXA 2

***Chestionar privind controlul asupra astmului (ACTTM) - adulţi şi adolescenţi***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul*** *|*

*|* ***să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la*** *|*

*|* ***şcoală sau acasă?*** *|*

*| |*

*| Tot timpul Majoritatea O parte Puţin Niciodată |*

*| timpului din timp timp |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de*** *|*

*|* ***respiraţie?*** *|*

*| |*

*| Mai mult O dată De 3 - 6 O dată Deloc |*

*| de o dată pe zi ori pe sau de |*

*| pe zi săptămână două ori |*

*| pe |*

*| săptămână |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii****|*

*|* ***sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor*** *|*

*|* ***astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă,*** *|*

*|* ***apăsare sau durere în piept)?*** *|*

*| |*

*| 4 sau 2 - 3 O dată O dată Deloc |*

*| mai multe nopţi pe sau de |*

*| nopţi pe pe săptămână două ori |*

*| săptămână săptămână |*

*| |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de*** *|*

*|* ***criză, prin inhalator sau nebulizator?*** *|*

*| |*

*| De 3 sau De 1 sau De 2 sau O dată Deloc |*

*| mai multe 2 ori pe 3 ori pe pe |*

*| ori pe zi zi săptămână săptămână |*

*| sau mai |*

*| puţin |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs.*** *|*

*|* ***în ultimele 4 săptămâni?*** *|*

*| |*

*| Nu a fost Slab Oarecum Bine Controlat |*

*| controlat controlat controlat controlat pe deplin |*

*| deloc |*

*| 1 2 3 4 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Interpretare***

*25 - astm perfect controlat*

*20 - 24 - astm bine controlat*

*15 - 20 - astm parţial controlat*

*< 15 - astm necontrolat*

***Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 şi 11 ani. (C-ACT)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***1. Cum stai cu astmul azi?*** *|*

*| |*

*| Foarte rău Rău Bine Foarte bine |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***2. Cât de mult te supără când când alergi, faci gimnastică sau faci*** *|*

*|* ***sport?*** *|*

*| |*

*| E o mare problemă, E o E o Nu e o problemă |*

*| nu pot face ceea problemă mică |*

*| ce vreau şi nu îmi problemă, |*

*| place dar e în |*

*| regulă |*

*| |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***3. Tuşeşti din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Da, tot timpul Da, cea Da, câteodată Nu, niciodată |*

*| mai mare |*

*| parte a |*

*| timpului |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***4. Te trezeşti noaptea din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Da, tot timpul Da, cea Da, câteodată Nu, niciodată |*

*| mai mare |*

*| parte a |*

*| timpului |*

*| 0 1 2 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul*** *|*

*|* ***dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?*** *|*

*| |*

*| Niciuna 1 - 3 4 - 10 11 - 18 19 - 24 zilnic |*

*| zile zile zile zile |*

*| 5 4 3 2 1 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat şuierător*** *|*

*|* ***copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Niciuna 1 - 3 4 - 10 11 - 18 19 - 24 zilnic |*

*| zile zile zile zile |*

*| |*

*| 5 4 3 2 1 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul*** *|*

*|* ***dumneavoastră din cauza astmului?*** *|*

*| |*

*| Niciunul 1 - 3 4 - 10 11 - 18 19 - 24 zilnic |*

*| zile zile zile zile |*

*| 5 4 3 2 1 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Interpretare:***

*25 - astm perfect controlat*

*20 - 24 - astm bine controlat*

*15 - 20 - astm parţial controlat*

*< 15 - astm necontrolat*

**#M12**

ANEXA 3

***Asthma Control Questionnaire (R) (ACQ)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 1. În ultimele 7 zile, cât de des | 0 Niciodată |*

*|* ***v-aţi trezit****, în medie, noaptea,* ***din****| 1 Rareori |*

*|* ***cauza astmului****? | 2 De puţine ori |*

*| | 3 De câteva ori |*

*| | 4 De multe ori |*

*| | 5 De foarte multe ori |*

*| | 6 Nu am putut să dorm din |*

*| | cauza astmului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. În ultimele 7 zile, cât de* ***grave*** *| 0 Nu am avut simptome |*

*|* ***au fost****, în medie,* ***simptomele dvs.*** *| 1 Simptome foarte slabe |*

*|* ***de astm****, când* ***v-aţi trezit*** *| 2 Simptome slabe |*

*| dimineaţa? | 3 Simptome moderate |*

*| | 4 Simptome destul de grave |*

*| | 5 Simptome grave |*

*| | 6 Simptome foarte grave |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3. În ultimele 7 zile, cât de | 0 Deloc limitat/ă |*

*| limitat/ă aţi fost, în general, în | 1 Foarte puţin limitat/ă |*

*|* ***activităţile dvs.*** *din cauza | 2 Puţin limitat/ă |*

*| astmului? | 3 Moderat limitat/ă |*

*| | 4 Foarte limitat/ă |*

*| | 5 Extrem de limitat/ă |*

*| | 6 Total limitat/ă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4. În ultimele 7 zile, câtă* ***lipsă de****| 0 Deloc |*

*|* ***aer*** *aţi simţit, în general, din | 1 Foarte puţină |*

*| cauza astmului? | 2 Puţină |*

*| | 3 Moderată |*

*| | 4 Destul de multă |*

*| | 5 Multă |*

*| | 6 Foarte multă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi | 0 Niciodată |*

*| avut, în general,* ***un hârâit în*** *| 1 Rareori |*

*|* ***piept****? | 2 Puţin timp |*

*| | 3 O perioadă moderată de timp |*

*| | 4 Mult timp |*

*| | 5 Cea mai mare parte din timp |*

*| | 6 Tot timpul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6. În ultimele 7 zile, câte* ***pufuri/*** *| 0 Deloc |*

*|* ***inhalaţii*** *cu bronhodilatator* ***cu*** *| 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în |*

*|* ***acţiune pe termen scurt*** *(ex. | cele mai multe zile |*

*| Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în | 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în |*

*| medie, în fiecare zi? | cele mai multe zile |*

*| (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să | 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în |*

*| răspundeţi la această întrebare, vă | cele mai multe zile |*

*| rugăm să cereţi ajutor) | 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în |*

*| | cele mai multe zile |*

*| | 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în |*

*| | cele mai multe zile |*

*| | 6 Mai mult de 16 pufuri/ |*

*| | inhalaţii în cele mai multe |*

*| | zile |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Interpretare***

*0.0 - 0.75 - total controlat*

*0.75 - 1.5 - parţial controlat*

*> 1.5 - necontrolat*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE***

***Definiţie.*** *Insuficienţa paratiroidiană sau hipoparatiroidismul reprezintă o situaţie patologică determinată de hipofuncţia glandelor paratiroide şi este caracterizată de hipocalcemie asociată cu valori ale parathormonului (PTH) scăzute sau la limita inferioară a normalului (hipocalcemie cu PTH inadecvat scăzut) .*

***Epidemiologie.*** *Hipoparatiroidismul este rar întâlnit în practica clinică curentă, fiind încadrat în rândul bolilor "orfane" de către Comisia europeană (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp). În ceea ce priveşte prevalenţa exactă a bolii, există foarte puţine date publicate.*

***Etiologie***

*Cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului la adulţi o constituie lezarea sau îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide în cursul unei operaţii pe tiroidă. Hipoparatiroidismul tranzitor după intervenţiile chirurgicale pe tiroidă este relativ frecvent, însă insuficienţa paratiroidiană cronică parţială sau totală este destul de rar întâlnită. Incidenţa insuficienţei paratiroidiene postoperatorii variază foarte mult de la un centru la altul, fiind influenţată de experienţa chirurgului şi de tipul intervenţiei chirurgicale. În centre cu experienţă în chirurgia tiroidei, insuficienţa paratiroidiană cronică a fost raportată la 0,9 - 1,6% dintre cazuri. În schimb, insuficienţa paratiroidană tranzitorie a fost raportată mult mai frecvent, la 6,9 - 46% dintre cazuri. Diagnosticul de insuficienţa paratiroidiană cronică se stabileşte atunci când hipoparatiroidismul persistă mai mult de 6 luni postoperator.*

*A doua cauză de hipoparatiroidism la adulţi o constituie etiologia autoimună. Aceasta poate să fie izolată sau în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune. În aceste cazuri insuficienţa paratiroidiană este determinată de anticorpi ce se dezvoltă împotriva receptorului pentru calciu (anticorpi anti-CaSR), pe care-l blochează, astfel fiind inhibată secreţia PTH-ului.*

*Cauzele genetice ale hipoparatiroidismului trebuie luate în considerare mai ales la copii.*

*Insuficienţa paratiroidiană cronică poate fi întâlnită în cadrul sindromului di George sau poate fi determinată de mutaţii care afectează gena ce codează pre-pro-PTH sau senzorul de calciu (CaSR) de la nivelul celulei paratiroidiene.*

*Hipomagnezemia severă sau hipermagnezemia pot să inducă un hipoparatiroidism funcţional. Un nivel seric normal al magneziului este esenţial pentru secreţia normală a PTH-ului şi pentru acţiunea hormonului la nivelul receptorilor renali sau osoşi. Corectarea nivelului anormal de magneziu determină restabilirea unei funcţii normale a paratiroidelor.*

*Uneori etiologia hipoparatiroidismului nu poate fi stabilită, acesta fiind etichetat ca idiopatic (vezi anexa 1).*

***Fiziopatologie****.*

*În toate cazurile, indiferent de etiologia insuficienţei paratiroidiene, scăderea secreţiei de parathormon diminuă absorbţia calciului la nivelul intestinului şi reduce activitatea osteocitelor şi osteoclastelor. La nivelul rinichiului scade fosfaturia. Tot la acest nivel, în lipsa PTH-ului scade hidroxilarea vitaminei D.*

*Consecinţele sunt reducerea concentraţiei calciului din sânge şi creşterea fosfatemiei. Hipocalcemia duce la creşterea excitabilităţii neuro-musculare, senzitive, vegetative şi a sistemului nervos central.*

*Tulburările trofice sunt secundare hipocalcemiei, iar o parte din fosfatul tricalcic ce se formează în circulaţie datorită hiperfosfatemiei, se depune în oase, viscere şi vase. La o scădere a calcemiei totale sub 7 mg/dl poate apărea criza de tetanie.*

***DIAGNOSTIC DE LABORATOR ŞI PARACLINIC***

***Diagnosticul pozitiv rezidă în demonstrarea hipocalcemiei cu PTH normal sau scăzut.***

*Evaluări recomandate:*

*1.* ***Parametrii metabolismului fosfo-calcic (obligatorii):***

*- Calcemia totală corectată (în raport de albuminemie) sau calciul ionic măsurat direct sunt scăzute la mai multe determinări;*

*- Fosfatemia\* este crescută sau la limita superioară a normalului;*

*- Fosfataza alcalină este normală (în lipsa unor afecţiuni hepatice sau boli inflamatorii intestinale care să justifice o eventuală creştere);*

*- Calciuria şi fosfaturia sunt scăzute;*

*- Magneziemia trebuie determinată pentru a exclude o hipo- sau hipermagneziemie ca şi cauză a insuficienţei paratiroidiene;*

*- 25-OH-vitamina D trebuie determinată pentru a exclude un deficit de vitamina D ca şi cauză de hipocalcemie. În deficitul de vitamina D, hipocalcemia este însoţită de o fosfatemie scăzută sau la limita inferioară a normalului şi de valori crescute ale PTH.*

*2.* ***Dozarea PTH-ului (obligatorie):*** *PTH-ul este scăzut, dar poate fi şi normal, valoare care este considerată inadecvată în raport cu hipocalcemia (în condiţiile unei funcţii normale a glandelor paratiroide, hipocalcemia ar fi însoţită de o creştere reactivă a PTH)*

*3.* ***Explorări electrice:***

*- Electromiograma (EMG) evidenţiază activitate musculară repetitivă - dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;*

*- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului QT, iar unda T este amplă, ascuţită şi simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;*

*- Electroencefalograma (EEG) poate evidenţia modificări iritative difuze, fără să existe un traseu caracteristic tetaniei;*

*4.* ***Testele genetice*** *pot fi utile şi sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienţei paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;*

*5.* ***Teste hormonale****, utile pentru diagnosticul altor insuficienţe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune.*

*\* Termenul de fosfatemie este sinonim în acest protocol cu cel de fosforemie şi reprezintă concentraţia fosforului anorganic din plasma sanguină*

***TRATAMENT***

*Tratamentul în hipoparatiroidism urmăreşte înlăturarea simptomelor induse de hipocalcemie şi creşterea calităţii vieţii pacienţilor.* ***Tratamentul profilactic*** *se referă la o serie de precauţii care trebuie luate în cursul operaţiilor pe tiroidă şi paratiroide.*

***Tratamentul igieno-dietetic*** *presupune administrarea unei diete bogată în lactate şi săracă în fosfaţi. Dintre alimente, laptele şi brânzeturile reprezintă cea mai importantă sursă alimentară de calciu.*

***Obiectivele tratamentului*** *în insuficienţa paratiroidiană sunt:*

*- normalizarea calcemiei sau cel puţin menţinerea ei la valori apropiate de limita inferioară a normalului,*

*- dispariţia simptomelor şi semnelor clinice determinate de hipocalcemie,*

*- menţinerea excreţiei urinare de calciu în limite normale,*

*- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu-fosfat să fie sub 55 mg2/dl2*

***Tratamentul de urgenţă****, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecţie intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi şi mai mare. Practic nu se scoate acul din venă până când nu se rezolvă criza de tetanie. Uneori este necesară continuarea administrării de calciu gluconic în perfuzie lentă cu ser sau glucoză. Se asociază întotdeauna şi un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină, etc.*

***Tratamentul de fond*** *se face prin administrarea vitaminei D activată şi a preparatelor de calciu.*

*Acest tratament are ca obiectiv menţinerea calcemiei la limita inferioară a normalului, prevenirea crizelor de tetanie şi a complicaţiilor determinate de hipocalcemie.*

***Vitamina D*** *se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, recomandabil sub formă activată, deoarece în insuficienţa paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5 - 4 µg/zi sau Calcitriol în doză de 0,25 - 2 µg/zi.*

***Calciul*** *necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentaţie. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800 - 2000 mg/zi, administrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbţie a calciului este limitată la 500 mg per administrare, de aceea se recomandă ca tratamentul să fie divizat în mai multe prize zilnice. Este bine ca administrarea să se facă în timpul mesei sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creşterea acidităţii gastrice, ce favorizează ionizarea şi absorbţia calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienţilor cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretorii gastrice.*

***Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34))*** *nu se recomandă de rutină.*

***I. INDICAŢII TERAPEUTICE***

*Hormonul paratiroidian (ADNr) este indicat ca tratament adăugat la pacienţii adulţi cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard cu preparate de calciu şi vitamina D activată.*

*Scopul tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) este de a obţine controlul calcemiei şi de a reduce simptomele. Optimizarea parametrilor metabolismului fosfo-calcic trebuie să se realizeze cu respectarea ghidurilor terapeutice curente pentru tratamentul hipoparatiroidismului.*

*Înainte de iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) şi în timpul acestuia:*

*- Este necesară confirmarea faptului că rezervele de 25-OH vitamina D sunt suficiente.*

*- Este necesară confirmarea faptului că valoarea magneziului seric se încadrează în intervalul de referinţă.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)***

*1. Pacienţi cu vârsta peste 18 ani*

*2. Se încadrează în una din următoarele situaţii:*

*a. Hipoparatiroidism cronic imposibil de controlat sub tratament standard (reprezentat de calciu şi analogi activi de vitamina D în doze maximale cel puţin 6 luni) şi calcemie sub 8 mg/dl (2.0 mmol/l) sau semne şi simptome de hipocalcemie şi calcemie serică corectată < 8,2 mg/dl (2.05 mmol/l).*

*b. Hipoparatiroidism sub terapie standard în dozele maximale cu persistenţa a minim 2 din următoarele criterii:*

*- hipercalciurie > 300 mg/24 h sau > 4 mg/kgc/24 h*

*- hiperfosfatemie > 6 mg/dl*

*- produs calciu x fosfor serice > 55 mg2/dl2*

*- nefrolitiază*

*- nefrocalcinoză*

*- boală cronică renală cu rata de filtrare glomerulară < 60 ml/min (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD)*

*3. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)*

*- dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului şi schemei de tratament urmate (durată, preparate, posologie)*

*- metabolism fosfo-calcic - calciu total, fosfor, magneziu, fosfatază alcalină, albumină,*

*- creatinină, rata de filtrare glomerulară (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD), ionogramă serică - sodiu, potasiu*

*- valori PTH scăzute sau inadecvate pentru valoarea calcemiei serice corectate*

*- valori ale 25 OH vitamina D > 20 ng/ml*

*4. Evaluări complementare - nu sunt obligatorii pentru iniţierea terapiei:*

*- Electromiograma (EMG) evidenţiază activitate musculară repetitivă - dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;*

*- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului Q-T, iar unda T este amplă, ascuţită şi simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;*

*- Electroencefalograma (EEG) poate evidenţia modificări iritative difuze, dar fără ca să existe un traseu caracteristic tetaniei;*

*- Testele genetice pot fi utile şi sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienţei paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;*

*- Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficienţe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune*

***III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)***

*a) Mod de administrare - Hormonul paratiroidian (ADNr) este adecvat pentru autoadministrare de către pacient. Pacienţii trebuie să fie instruiţi de către medicul care prescrie sau de asistenţă medicală cu privire la tehnica de injectare corectă, în special în timpul perioadei de iniţiere a tratamentului. Fiecare doză trebuie administrată prin injectare subcutanată, o dată pe zi, în fiecare zi în cealaltă coapsă. Este interzis ca hormonul paratiroidian (ADNr) să fie administrat intravenos sau intramuscular.*

*b) Doze*

*1. Tratamentul trebuie iniţiat cu o doză de 50 micrograme, o dată pe zi, administrată prin injectare subcutanată la nivelul coapsei (a se injecta alternativ, în fiecare zi, în cealaltă coapsă).*

*2. La pacienţii care utilizează vitamina D activă, doza de vitamina D activă trebuie scăzută cu 50%, dacă valoarea calciului seric înainte de iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) depăşeşte 7,5 mg/dl (1,87 mmol/l).*

*3. La toţi pacienţii se va menţine doza de supliment de calciu.*

*4. Doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu sau ambele trebuie ajustate în funcţie de valoarea calciului seric şi de evaluarea clinică (adică semne şi simptome de hipocalcemie sau hipercalcemie).*

*5. Se repetă pasul 4 până când sunt atinse obiectivele tratamentului (vezi mai sus)*

*c) Ajustarea dozelor - în tabelul nr. 1 sunt prezentate recomandări de ajustare a dozei de ADNr, de vitamina D activă şi de supliment de calciu, în funcţie de valoarea calciului seric (Conversie calciu 1 mmol/l = 4 mg/dl)*

*Tabelul 1. Ajustarea dozei de hormon paratiroidian (ADNr), vitamina D activă şi de supliment de calciu*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Valoarea*** *|****A se ajusta primul****|****A se ajusta al*** *|****A se ajusta al*** *|*

*|****calcemiei*** *|****primul*** *|****doilea*** *|****treilea*** *|*

*|****înainte de*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****administrare*** *|****Hormonul*** *|****Formele de*** *|****Suplimentul de*** *|*

*| |****paratiroidian*** *|****vitamina D activă****|****calciu*** *|*

*| |****(ADNr)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Peste*** *limita |A se lua în |A se reduce doza |A se reduce doza |*

*|superioară a |considerare |sau a se | |*

*|normalului |reducerea dozei |întrerupe | |*

*|(10,2 mg/dl |sau întreruperea |administrarea\*\* | |*

*|sau 2,55 |tratamentului cu | | |*

*|mmol/l)\* |PTH (ADNr) şi a se| | |*

*| |reevalua | | |*

*| |tratamentul cu | | |*

*| |ajutorul calcemiei| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Mai mare de 9|A se lua în |A se reduce doza |Nu se efectuează |*

*|mg/dl (2,25 |considerare |sau a se |nici o modificare |*

*|mmol/l)* ***şi*** *|reducerea dozei |întrerupe |sau se reduce doza|*

*|****sub*** *limita | |administrarea\*\* |dacă administrarea|*

*|superioară a | | |de vitamina D |*

*|normalului | | |activă a fost |*

*|(10,2 mg/dl | | |întreruptă deja |*

*|sau 2,55 | | |înainte de această|*

*|mmol/l)\* | | |etapă a stabilirii|*

*| | | |treptate a dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Mai mic sau |Nici o modificare |Nici o modificare|Nici o modificare |*

*|egal cu 9 mg/| | | |*

*|dl (2,25 | | | |*

*|mmol/l)* ***şi*** *| | | |*

*|****peste 8*** *mg/dl| | | |*

*|(2 mmol/l) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Sub 8*** *mg/dl |A se lua în |A se mări doza |A se mări doza |*

*|(2 mmol/l) |considerare | | |*

*| |creşterea dozei, | | |*

*| |după cel puţin 2 -| | |*

*| |4 săptămâni de | | |*

*| |tratament cu doza | | |*

*| |stabilă | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \* Limita superioară a normalului poate diferi în funcţie de |*

*| laborator |*

*| \*\* A se întrerupe administrarea la pacienţii care utilizează cea mai|*

*| mică doză disponibilă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*d) Reacţii adverse - Rezumatul profilului de siguranţă*

*Cele mai frecvente reacţii adverse în rândul pacienţilor trataţi cu hormonul paratiroidian (ADNr) au fost hipercalcemia, persistenţa hipocalcemiei şi manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie şi hipercalciurie. În studiile clinice, aceste reacţii au fost în general de severitate uşoară până la moderată şi tranzitorii, şi au fost abordate terapeutic prin ajustarea dozelor de hormon paratiroidian (ADNr), calciu şi/sau vitamina D activă.*

***IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu hormon paratiroidian (ADNr) 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. Evaluări la 2 - 5 zile la ajustări ale dozelor de tratament până la stabilizarea calcemiei în limite normale*

*b. Evaluări periodice la 6 luni în cazul stabilizării calcemiei:*

*- evaluarea simptomatologiei, chestionare de calitate a vieţii*

*- metabolism fosfo-calcic - calcemie serică totală, albumină, fosfor seric, magneziu, fosfatază alcalină, calciurie/24 h, creatinină, rată de filtrare glomerulară*

*- documentare niveluri adecvate vitamina D - dozare 25 OH vitamina D cu valori > 20 ng/ml*

*- evaluări complementare - electrocardiogramă*

*2. Criterii de eficacitate terapeutică:*

*- concentraţie a calciului seric înainte de administrarea dozei zilnice de hormon paratiroidian (ADNr) de 8 - 9 mg/dl (2,0 - 2,25 mmol/l) şi o concentraţie a calciului seric la 8 - 12 ore după administrare < 10,2 mg/dl (2,55 mmol/l)*

*- dispariţia simptomelor şi semnelor clinice determinate de hipocalcemie,*

*- menţinerea excreţiei urinare de calciu în limite normale,*

*- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu x fosfor să fie sub 55 mg2/dl2*

*3. Criterii de ineficienţă terapeutică:*

*- simptomatologie necontrolată*

*- valori ale calcemiei < 8 mg/dl (2 mmol/l) înainte de administrarea hormonul paratiroidian (ADNr)*

*- calciurie peste limita superioară a valorilor normale pentru vârstă şi sex*

*- produs calciu x fosfor peste 55 mg2/dl2*

***V. CRITERIILE DE EXCLUDERE SAU ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)***

*Hormonul paratiroidian (ADNr) este contraindicat la pacienţii:*

*- cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- care sunt trataţi sau au fost trataţi anterior prin radioterapie la nivelul scheletului*

*- cu tumori maligne la nivelul scheletului sau metastaze osoase*

*- care au risc iniţial crescut de osteosarcom, cum sunt pacienţii cu boala Paget osoasă sau tulburări ereditare*

*- cu valori crescute inexplicabile ale fosfatazei alcaline specific osoase*

*- cu pseudohipoparatiroidism.*

***Criterii de excludere:***

*- Oricare din contraindicaţiile de mai sus*

*- Complianţă scăzută - se va monitoriza prin jurnal de administrare al pacientului cu menţionarea numărului lotului medicamentului administrat şi prin cuantificarea flacoanelor utilizate.*

*La pacienţii la care se suspicionează hipoparatiroidism tranzitor, după o perioadă de 6 luni se va întrerupe tratamentul cu hormonul paratiroidian (ADNr) cu reevaluarea metabolismului fosfo-calcic şi reiniţiere a terapiei în caz de persistenţă a hipoparatiroidismului.*

*Întreruperea temporară sau definitivă bruscă a tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) poate duce la hipocalcemie severă şi trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric şi ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu şi/sau vitamina D activă*

***VI. PRESCRIPTORI***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol;*

*Iniţierea tratamentului se va face într-o unitate spitalicească cu paturi cu posibilitate de monitorizare a calcemiei la 12 ore.*

*Evaluările periodice sub tratament se efectuează de către medicul endocrinolog şi se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului*

*Sistarea tratamentului se va face sub supraveghere medicală în unităţi sanitare cu paturi cu posibilitatea monitorizării calcemiei la 12 ore.*

*Figura 1. Schema terapeutică a hipoparatiroidismului*

*Legendă: P - fosfor, Mg - magneziu, Ca - calciu, Ca x P - produsul calciu x fosfor, RFG - rata filtrării glomerulare*

*Calciu corectat = Ca total seric (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumina serică (mg/dl)]*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Analize de laborator (la fiecare 3 - 6 luni):|*

*|Ca, albumina (pentru Ca corectat), P, Mg, |*

*|creatinină (RFG) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Atingerea calcemiei ţintă:*** *|*

*|- Ca seric: 8 - 9 mg/dl |*

*|- Fără simptome de hipocalcemie|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*DA | NU*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|- Dacă Mg este scăzut: | |****Optimizarea tratamentului:*** *|*

*|suplimentarea cu Mg | |- Modificarea tratamentului cu |*

*|pentru menţinerea Mg | |alfacalcidol (până la 4 mcg/zi) |*

*|seric în limite normale| |- Modificarea suplimentării cu |*

*|- Suplimentare cu | |calciu (până la 2 g de calciu |*

*|colecalciferol pentru | |carbonat sau calciu citrat/zi) |*

*|menţinerea 25 (OH)D >/=| |- Dacă Mg este scăzut: |*

*|20 ng/ml | |suplimentarea cu Mg pentru |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |menţinerea Mg seric în limite |*

*| |normale |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |- Suplimentare cu colecalciferol|*

*|****Ţinta terapeutică*** *| |pentru menţinerea 25 (OH)D >/= |*

*|****secundară - funcţia renală:*** *| |20 ng/ml |*

*|l. Dacă există hipercalciurie | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|(> 250 mg/zi la femei, > 300 | |*

*|mg/zi la bărbaţi, > 4 mg/Kgc/ | |*

*|zi): scăderea suplimentării | |*

*|de calciu, restricţie NaCl în | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|dietă şi/sau administrare | |****Atingerea calcemiei ţintă:****|*

*|tiazidice | DA |- Ca seric: 8 - 9 mg/dl |*

*|2. Dacă exista hiperfosfatemie|<--------|- Fără simptome de |*

*|(>/= 6 mg/dl) şi/sau produsul | |hipocalcemie |*

*|Ca x P crescut (>/= 55 mg2/ | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|dl2): restricţie în dietă de | |*

*|fosfaţi, scăderea dozei de | |*

*|alfacalcidol cu creşterea | |*

*|concomitentă a suplimentării | |*

*|de calciu | |*

*|3. Nefrolitiază sau | |*

*|nefrocalcinoză | NU |*

*|4. Afectarea funcţiei renale | |*

*|(RFG < 60 ml/min) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|Lipsa îmbunătăţirii la >/= 2| \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|din 4 parametri după | |Dacă există |*

*|intervenţia terapeutică pe | |hipercalciurie |*

*|durata >/= 3 luni | |(> 250 mg/zi la |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |femei, > 300 mg/zi |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |la bărbaţi, > 4 mg/|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |- Ca seric </= | |Kgc/zi): scăderea |*

*|Administrarea pentru 6 luni| |8 mg/dl | |suplimentării de |*

*|de rh- PTH 1-84 sau analog | | Sau | |calciu, restricţie |*

*|de PTH aprobat şi |<-|- Simptome de |<-|NaCl în dietă |*

*|reevaluare | |hipocalcemie cu| |şi/sau administrare|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |Ca seric </= | |tiazidice |*

*|8,2 mg/dl | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M3**

ANEXA 1

*Cauzele insuficienţei paratiroidiene*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Mecanism*** *|****Cauza*** *|****Comentarii*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Insuficienţa |Posttiroidectomie |- extirparea paratiroidelor |*

*|paratiroidiană| |- necroza ischemică a |*

*|lezională | | paratiroidelor |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Postiradiere |- după radioiodoterapie (foarte |*

*| | |rar) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Afectarea secundară|- sarcoidoză |*

*| |a paratiroidelor |- boala Wilson |*

*| |prin infiltrarea | |*

*| |lor cu metale grele| |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Infiltrarea |- poate fi întâlnită în diverse |*

*| |metastatică |tumori maligne, dar este foarte |*

*| | |rară |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Autoimună |- anticorpii antiparatiroidieni |*

*| | |pot fi crescuţi |*

*| | |- se poate asocia cu alte boli |*

*| | |autoimune în poliendocrinopatia |*

*| | |autoimună de tip I sau poate fi |*

*| | |izolată |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Neonatală |- agenezie paratiroidiană izolată |*

*| |(genetică) |- sindromul di George (când se |*

*| | |asociază cu aplazie timică) |*

*| | |- alte cauze genetice care |*

*| | |afectează sinteza PTH |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Idiopatică |- rară, când nu se găseşte altă |*

*| | |cauză |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Insuficienţa |La nou-născut |- indusă de hipercalcemia maternă |*

*|paratiroidiană|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|funcţională |Hipomagnezemia |- în anumite afecţiuni cronice ca |*

*|(tranzitorie) |severă |alcoolism, malnutriţie, |*

*| | |malabsorbţie, diaree, diabet |*

*| | |- indusă de unele medicamente: |*

*| | |diuretice, aminoglicozide, |*

*| | |amfotericina B, ciclosporina |*

*| | |- în unele afecţiuni renale |*

*| | |însoţite de pierdere urinară de |*

*| | |magneziu |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Hipermagnezemia |- după perfuzii cu magneziu |*

*| | |- la pacienţi cu insuficienţă |*

*| | |renală care primesc suplimente cu |*

*| | |magneziu, antiacide sau laxative |*

*| | |care conţin magneziu |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Postchirurgical |- posttiroidectomie |*

*| | |- postparatiroidectomie pentru un |*

*| | |hiperparatiroidism primar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Rezistenţă la |Pseudo- |- este o afecţiune genetică în |*

*|acţiunea PTH |hipoparatiroidism |care este afectat receptorul |*

*| | |pentru PTH |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM***

*Infecţiile cu virus respirator sinciţial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecţii severe fiind a celor cu vârste între 2 şi 6 luni. De asemenea, infecţiile cu VRS - bronşiolita, traheobronşita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita şi crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi prin complicaţiile pe termen scurt (insuficienţă cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) şi lung (wheezing recurent, astm bronşic, anomalii ale funcţiei pulmonare, hiperreactivitate bronşică).*

*Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecţiilor cu VRS, cu incidenţă crescută a complicaţiilor, frecvenţă şi durată prelungită de spitalizare: foştii prematuri (datorită transferului matern redus de \*anticorpi şi dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamic (cu impact asupra funcţionalităţii miocardice şi asupra circulaţiei pulmonare) - şi cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficienţă. Rata mortalităţii asociate infecţiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sinciţial determină frecvent infecţii nosocomiale virale în secţiile de neonatologie şi pediatrie.*

*Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obţinut prin tehnici de recombinare, care conţine anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecţiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.*

***I. Indicaţii şi criterii de includere***

*Infecţia cu VRS este o infecţie sezonieră, cu incidenţă maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie - martie iar calendarul de imunizare trebuie să ţină cont de această sezonalitate precum şi de recomandarea de administrare a primei doze înaintea începerii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă în perioada septembrie - martie (un număr maxim de 5 administrări la interval de 4 săptămâni/sezon) exceptând situaţiile în care este raportată şi comunicată de către Ministerul Sănătăţii, la nivel naţional, o schimbare de sezonalitate a infecţiilor cu VRS.*

*Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecţiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:*

*1. prematuri născuţi la 35 săptămâni de gestaţie sau mai puţin şi cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS*

*2. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecţii cu VRS şi care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni*

*3. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecţii cu VRS cu MCC semnificative hemodinamic:*

*- boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenţie chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică*

*- boli cardiace congenitale cianogene*

*- boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncţii ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucţii ale venelor pulmonare)*

*- boli cardiace cu hipertensiune pulmonară*

*- boli cardiace congenitale asociate cu patologie pulmonară congenitală*

*- malformaţii cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluţie terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/şi intervenţională).*

*4. copiii cu vârsta sub 1 an la debutul sezonului de infecţii cu VRS cu:*

*- sindroame de imunodeficienţă congenitală sau dobândită*

*- boli neuromusculare congenitale*

*- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare şi/sau inferioare*

*- fibroză chistică.*

***I. Contraindicaţii***

*- reacţie anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab*

*- reacţie anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile*

*- reacţie anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizaţi.*

***II. Precauţii***

*- Palivizumab se va administra cu prudenţă pacienţilor cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.*

*- Afecţiunile febrile uşoare precum infecţiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.*

*- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecţii acute moderate sau severe sau afecţiuni febrile în afara situaţiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare*

*- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecţiei cu VRS precum unele din testele antigenice*

***III. Administrarea palivizumab***

*- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinţilor privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacţii adverse dar şi măsurile de precauţie care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecţiilor cu VRS*

*- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea şi transportul medicamentului (la 2 - 8°C, fără congelare)*

*- doza recomandată este de 15 mg/kgc, doza în mg şi respectiv ml se calculează astfel:*

*• Doza de administrat în mg = Greutatea în kg x 15 mg*

*• Doza de administrat în ml = Greutatea în kg x 0,15 (concentraţia flacoanelor fiind de 100 mg/ml)*

*- se administrează maxim 5 astfel de doze la interval de 4 săptămâni (25 - 30 de zile) pe durata sezonului VRS*

*- prima doză ar trebui administrată înaintea începerii sezonului VRS*

*- administrarea se face strict intramuscular*

*- dacă doza totală de administrat depăşeşte 1 ml aceasta trebuie divizată şi administrată în 2 injecţii*

*- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranţă, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgenţă a reacţiilor anafilactice*

*- în cazul prematurilor eligibili, administrarea se face astfel:*

*•* ***Pentru prematurii născuţi în timpul sezonului de infecţii VRS (lunile octombrie - martie)*** *se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3 - 5 zile înainte de externare şi în funcţie de disponibilitatea medicamentului în spital aceasta permiţând obţinerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecţia împotriva infecţiei cu VRS; În absenţa administrării primei doze în spital, acesta se va prescrie în ambulator, imediat după externare, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital şi se va administra cât mai rapid posibil;*

*•* ***Pentru prematurii născuţi în afara sezonului de infecţii VRS (lunile aprilie - septembrie)*** *tratamentul se va prescrie în ambulator, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doză, în funcţie de luna naşterii copilului, se va administra fie înaintea începerii sezonului VRS (luna septembrie) fie la debutul sezonului VRS (luna octombrie)*

*- pentru a reduce riscul de re-internare în cazul copiilor eligibili pentru imunizarea cu palivizumab şi care sunt spitalizaţi pentru infecţii cu VRS se recomandă continuarea administrării la interval de 4 săptămâni a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fără a depăşi numărul maxim de 5 administrări/sezon*

*în cazul copiilor cu malformaţii cardiace care suferă intervenţii chirurgicale cardio-vasculare sau by-pass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabilizaţi, pentru a asigura concentraţii plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VRS dozele ulterioare trebuie administrate la interval de 4 săptămâni copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecţii cu VRS conform punctului 3 din cap. I, dar fără a depăşi numărul maxim de 5 administrări/sezon.*

***IV. Monitorizare***

*- Tratamentul cu palivizumab nu necesită monitorizare prin investigaţii de laborator.*

*- În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea oricăror semne sau simptome ale unor reacţii sau efecte adverse şi instituirea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.*

***V. Reacţii adverse***

*Orice reacţie adversă sesizată la administrarea de palivizumab trebuie raportată conform legislaţiei în vigoare.*

*Reacţiile adverse apar în circa 10% din cazuri, cu circa 1% mai mult faţă de loturile control cu placebo din studii; cele mai frecvent raportate reacţii adverse sunt febra, durerea la locul injecţiei şi erupţii cutanate. Au fost însă raportate şi reacţii alergice precum şi reacţii de tip anafilactic. Au mai fost raportate, rar, şi creşteri tranzitorii ale AST, ALT, teste funcţionale hepatice anormale, leucopenie, wheezing, rinită, diaree, vărsături, agitaţie, somnolenţă, eczemă.*

***VI. Prescriptori***

*a) Recomandarea imunoprofilaxiei cu palivizumab se face de către medicii din specialităţile neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardiovasculară pediatrică, boli infecţioase pediatrie, neurologie pediatrică, în funcţie de patologia asociată (conform pct. 1 - 4 de la cap. I)*

*b) Tratamentul se iniţiază, prin emiterea primei prescripţii medicale:*

*b.1) la externarea din spital, de către medicul de specialitate din secţia care externează pacientul, în baza recomandării prevăzută la pct. a) şi menţionată în foaia de observaţie*

*Sau*

*b.2) în ambulator, de medicii din specialităţile menţionate la pct. a), urmare a consultaţiei proprii sau a scrisorii medicale emisă la externarea pacientului din spital, în care este specificată în clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,*

*Sau*

*b.3) de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă la externarea pacientului din spital, în care este specificată în clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,*

*c) Tratamentul se continuă în ambulator, pe durata sezonului VRS, dar nu mai mult de 5 administrări/sezon de către medicii din specialităţile menţionate la pct. a) sau de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 285 cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):***

*Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidaţi eligibili pentru intervenţie chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.*

***II. Criterii de includere:***

*• Vârsta peste 18 ani*

*• Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidaţi eligibili pentru intervenţie chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ*

*• Formular de consimţământ semnat de pacient*

*• Status de performanţă ECOG < 2*

*• Valori ale constantelor hematologice şi biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranţă*

***III. Criterii de excludere:***

*• Transplant de organe*

*• Terapie anterioară cu inhibitori ai PD1/PD-L1 sau alţi inhibitori de check pointuri imune pentru această indicaţie terapeutică (nu reprezintă contraidicaţii utilizarea anterioară în alte indicaţii terapeutice oncologice)*

*• Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament*

*• Status de performanţă ECOG >/= 2*

*• Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doza mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent\**

*• Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doza de > 10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni\**

*• Hepatita cronică cu VHB sau VHC şi infecţia HIV prezintă contraindicaţii terapeutice doar în condiţiile bolii active cu necesar terapeutic\**

*• Sarcina şi alăptarea*

*\* contraindicaţii relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, şi alte afecţiuni/condiţii diverse*

***Criterii de continuare:***

*• Răspuns tumoral obiectiv (parţial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic. În condiţiile progresiei imagistice se poate continua terapie cu condiţia unui beneficiu clinic*

*• Menţinerea consimţământului pacientului*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

***Doza recomandată***

*Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.*

***Modificări ale dozei***

*Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Reacţie adversă****|****Severitate\*b*** *|****Modificare*** *|****Intervenţie*** *|*

*|****\*a*** *| |****a dozei*** *|****suplimentară*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Reacţii adverse mediate imun*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Pneumonită |Gradul 2 |Se opreşte |Administrarea unei|*

*| | |temporar |doze iniţiale de |*

*| | |administrarea |prednison de 1 |*

*| | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea dacă pneumonita|*

*| | |se ameliorează şi se menţine la |*

*| | |gradul 0 până la 1 după scăderea |*

*| | |dozei de corticosteroid la </= 10 mg/|*

*| | |zi prednison sau echivalent |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Gradul 3 sau 4 |Se întrerupe |Administrarea unei|*

*| |sau Gradul 2, |definitiv |doze iniţiale de |*

*| |recurentă |tratamentul |prednison de 2 |*

*| | | |până la 4 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Colită |Gradul 2 sau 3 |Se opreşte |Administrarea unei|*

*| | |temporar |doze iniţiale de |*

*| | |administrarea. |prednison de 1 |*

*| | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea în cazul în |*

*| | |care colita sau diareea se |*

*| | |ameliorează şi se menţine la gradul 0|*

*| | |până la 1 după scăderea dozei de |*

*| | |corticosteroid la </= 10 mg/zi |*

*| | |prednison sau echivalent |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Gradul 4 sau |Se întrerupe |Administrarea unei|*

*| |Gradul 3, |definitiv |doze iniţiale de |*

*| |recurentă |tratamentul |prednison de 1 |*

*| | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hepatită |Gradul 2 cu AST|Se opreşte |Administrarea unei|*

*| |sau ALT > 3 şi |temporar |doze iniţiale de |*

*| |</= 5 x LSVN |administrarea. |prednison de 1 |*

*| |sau bilirubină | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| |totală > 1,5 şi| |sau echivalent, |*

*| |</= 3 x LSVN | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea dacă hepatita |*

*| | |se ameliorează şi se menţine la |*

*| | |gradul 0 până la 1 după scăderea |*

*| | |dozei de corticosteroid la </= 10 mg/|*

*| | |zi prednison sau echivalent ori dacă |*

*| | |valorile AST sau ALT revin la |*

*| | |valorile iniţiale după încheierea |*

*| | |etapei de scădere a dozei de |*

*| | |corticosteroid |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Gradul >/= 3 cu|Se întrerupe |Administrarea unei|*

*| |AST sau ALT > 5|definitiv |doze iniţiale de |*

*| |x LSVN sau |tratamentul |prednison de 1 |*

*| |Bilirubină | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| |totală > 3 x | |sau echivalent, |*

*| |LSVN | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hipotiroidism |Gradul 3 sau 4 |Se opreşte |Se iniţiază |*

*| | |temporar |tratamentul de |*

*| | |administrarea. |substituţie |*

*| | | |hormonală |*

*| | | |tiroidiană, după |*

*| | | |cum este indicat |*

*| | | |din punct de |*

*| | | |vedere clinic |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea atunci când |*

*| | |hipotiroidismul revine la gradul 0 |*

*| | |până la 1 sau este stabil din |*

*| | |perspectiva altor considerente |*

*| | |clinice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hipertiroidism |Gradul 3 sau 4 |Se opreşte |Se iniţiază |*

*| | |temporar |tratamentul |*

*| | |administrarea. |simptomatic |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea atunci când |*

*| | |hipertiroidismul revine la gradul 0 |*

*| | |până la 1 sau este stabil din |*

*| | |perspectiva altor considerente |*

*| | |clinice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tiroidită |Gradul 3 sau 4 |Se opreşte |Se iniţiază |*

*| | |temporar |tratamentul |*

*| | |administrarea. |simptomatic |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea atunci când |*

*| | |tiroidita revine la gradul 0 până la |*

*| | |1 sau este stabilă din perspectiva |*

*| | |altor considerente clinice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hipofizită |Gradul 2 până |Se opreşte |Administrarea unei|*

*| |la 4 |temporar |doze iniţiale de |*

*| | |administrarea. |prednison de 1 |*

*| | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei şi tratament|*

*| | | |de substituţie |*

*| | | |hormonală, după |*

*| | | |cum este indicat |*

*| | | |din punct de |*

*| | | |vedere clinic |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea dacă hipofizita|*

*| | |se ameliorează şi se menţine la |*

*| | |gradul 0 până la 1 după scăderea |*

*| | |dozei de corticosteroid la </= 10 mg/|*

*| | |zi prednison sau echivalent sau este |*

*| | |stabilă din perspectiva altor |*

*| | |considerente clinice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Insuficienţă |Gradul 2 până |Se opreşte |Administrarea unei|*

*|suprarenală |la 4 |temporar |doze iniţiale de |*

*| | |administrarea. |prednison de 1 |*

*| | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei şi terapie |*

*| | | |de substituţie |*

*| | | |hormonală, după |*

*| | | |cum este indicat |*

*| | | |din punct de |*

*| | | |vedere clinic |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea dacă |*

*| | |insuficienţa suprarenală se |*

*| | |ameliorează şi se menţine la gradul |*

*| | |0 până la 1 după scăderea dozei de |*

*| | |corticosteroid la </= 10 mg/zi |*

*| | |prednison sau echivalent sau este |*

*| | |stabilă din perspectiva altor |*

*| | |considerente clinice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Diabet zaharat |Gradul 3 sau 4 |Se opreşte |Se iniţiază |*

*|de tip 1 |(hiperglicemie)|temporar |tratamentul cu |*

*| | |administrarea. |anti- |*

*| | | |hiperglicemiante, |*

*| | | |după cum este |*

*| | | |indicat din punct |*

*| | | |de vedere clinic |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea atunci când |*

*| | |diabetul zaharat revine la gradul 0 |*

*| | |până la 1 sau este stabil din |*

*| | |perspectiva altor considerente |*

*| | |clinice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Reacţii adverse|Gradul 2, care |Se opreşte |Administrarea unei|*

*|cutanate |persistă mai |temporar |doze iniţiale de |*

*| |mult de 1 |administrarea. |prednison de 1 |*

*| |săptămână, | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| |Gradul 3 sau se| |sau echivalent, |*

*| |suspectează | |urmată de scăderea|*

*| |sindrom | |dozei |*

*| |Stevens-Johnson|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |(SJS) ori |Se reia administrarea dacă reacţia |*

*| |necroliză |cutanată se ameliorează şi se menţine|*

*| |epidermică |la gradul 0 până la 1 după scăderea |*

*| |toxică (NET) |dozei de corticosteroid la </= 10 mg/|*

*| | |zi |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Gradul 4 sau |Se întrerupe |Administrarea unei|*

*| |SSJ sau NET con|definitiv |doze iniţiale de |*

*| | |tratamentul |prednison de 1 |*

*| | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Reacţie adversă|Gradul 2 |Se opreşte |Se iniţiază |*

*|cutanată | |temporar |imediat |*

*|mediată imun | |administrarea. |tratamentul, |*

*|sau alte | | |incluzând |*

*|reacţii adverse| | |administrarea unei|*

*|mediate imun la| | |doze iniţiale de |*

*|pacienţi cărora| | |prednison de 1 |*

*|li s-a | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*|administrat | | |sau echivalent, |*

*|anterior | | |urmată de scăderea|*

*|idelalisib | | |dozei |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea dacă reacţia |*

*| | |cutanată sau alte reacţii adverse |*

*| | |mediate imun se ameliorează şi se |*

*| | |menţin la gradul 0 până la 1 după |*

*| | |scăderea dozei de corticosteroid la |*

*| | |</= 10 mg/zi prednison sau echivalent|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Gradul 3 sau 4 |Se întrerupe |Se iniţiază |*

*| |(excluzând |definitiv |imediat |*

*| |endocrinopatii)|tratamentul |tratamentul, |*

*| |sau Gradul 2, | |incluzând |*

*| |recurentă | |administrarea unei|*

*| | | |doze iniţiale de |*

*| | | |prednison de 1 |*

*| | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Nefrită |Valori crescute|Se opreşte |Administrarea unei|*

*|însoţită de |ale creatininei|temporar |doze iniţiale de |*

*|disfuncţie |de gradul 2 |administrarea. |prednison de 1 |*

*|renală | | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Se reia administrarea dacă nefrita se|*

*| | |ameliorează şi se menţine la gradul 0|*

*| | |până la 1 după scăderea dozei de |*

*| | |corticosteroid la </= 10 mg/zi |*

*| | |prednison sau echivalent |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Valori crescute|Se întrerupe |Administrarea unei|*

*| |ale creatininei|definitiv |doze iniţiale de |*

*| |de gradul 3 sau|tratamentul |prednison de 1 |*

*| |4 | |până la 2 mg/kg/zi|*

*| | | |sau echivalent, |*

*| | | |urmată de scăderea|*

*| | | |dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Alte reacţii |Gradul 2 sau 3,|Se opreşte |Se iniţiază |*

*|adverse mediate|pe baza tipului|temporar |tratamentul |*

*|imun |de reacţie |administrarea. |simptomatic |*

*|(incluzând, | | |incluzând doza |*

*|însă nefiind | | |iniţială de 1 până|*

*|limitate la | | |la 2 mg/kg/zi |*

*|encefalo- | | |prednison sau |*

*|mielită | | |echivalent, aşa |*

*|paraneoplazică,| | |cum este indicat |*

*|meningită, | | |din punct de |*

*|miozită, rejet | | |vedere clinic, |*

*|al | | |urmată de scăderea|*

*|transplantului | | |progresivă a dozei|*

*|de organe | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|solide, boală | |Se reia administrarea dacă altă |*

*|grefă-contra | |reacţie adversă mediată imun se |*

*|-gazdă, sindrom| |ameliorează şi se menţine la gradul 0|*

*|Guillain-Barre,| |până la 1 după scăderea dozei de |*

*|inflamaţie la | |corticosteroid la </= 10 mg/zi |*

*|nivelul | |prednison sau echivalent |*

*|sistemului | | |*

*|nervos central,| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|poliradiculo- |- Gradul 3, pe |Se întrerupe |Administrarea unei|*

*|neuropatie |baza tipului de|definitiv |doze iniţiale de |*

*|demielinizantă |reacţie sau |tratamentul |prednison de 1 |*

*|inflamatorie |gradul 4 | |până la 2 mg/kg/zi|*

*|cronică, |(excluzând | |sau echivalent, |*

*|encefalită, |endocrinopatii)| |aşa cum este |*

*|miastenia |- Toxicitate | |indicat din punct |*

*|gravis, |neurologică de | |de vedere clinic, |*

*|neuropatie |gradul 3 sau 4 | |urmată de scăderea|*

*|periferică, |- Miocardită | |dozei |*

*|miocardită, |sau pericardită| | |*

*|pericardită, |de gradul 3 sau| | |*

*|purpură |4 | | |*

*|trombocito- |- Reacţie | | |*

*|penică imună, |adversă mediată| | |*

*|vasculită, |imun de gradul | | |*

*|artralgie, |3, recurentă | | |*

*|artrită, |- Reacţii | | |*

*|astenie |adverse mediate| | |*

*|musculară, |imun de gradul | | |*

*|mialgie, |2 sau 3, | | |*

*|polimialgie |persistente, a | | |*

*|reumatică, |căror durată | | |*

*|sindrom |atinge sau | | |*

*|tiroidită) |depăşeşte 12 | | |*

*| |săptămâni | | |*

*| |(excluzând | | |*

*| |- Incapacitate | | |*

*| |de a scădea | | |*

*| |doza de | | |*

*| |corticosteroid | | |*

*| |la 10 mg | | |*

*| |prednison sau | | |*

*| |mai puţin pe | | |*

*| |zi, sau | | |*

*| |echivalent, în | | |*

*| |decurs de 12 | | |*

*| |săptămâni | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Reacţii asociate cu administrarea perfuziei\*a*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Reacţie |Gradul 1 sau 2 |Se întrerupe |Se iniţiază |*

*|asociată cu | |administrarea |tratamentul |*

*|administrarea | |perfuziei sau se |simptomatic |*

*|perfuziei | |micşorează viteza | |*

*| | |de administrare a | |*

*| | |perfuziei | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |Gradul 3 sau 4 |Se întrerupe | |*

*| | |definitiv | |*

*| | |tratamentul | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

*Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoţită de deteriorare clinică şi/sau pacientul continua să aibă beneficiu clinic*

***Monitorizarea tratamentului:***

*Evaluare imagistică periodică (CT sau RMN sau PET-CT sau în funcţie de situaţie, decizia aparţinând medicului curant). Interval de evaluare optim 3 - 6 luni*

***V. Criterii pentru întreruperea 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*

*-* ***Efecte secundare*** *(toxice) nerecuperate*

*-* ***Decizia medicului***

*-* ***Decizia pacientului*** *de a întrerupe tratamentul*

***VI. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 286 cod (M09AX01): DCI ACIDUM HIALURONICUM***

*Boala artrozică include un grup heterogen de afecţiuni, care prezintă simptome şi semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular şi modificări osoase hipertrofice marginale. Procesul patogenic afectează întreaga articulaţie: cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar şi musculatura peri-articulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficienţă a întregii articulaţii. Artroza constituie principala cauză de limitare a activităţii cotidiene, dar şi de handicap fizic, generând un impact major pentru indivizi, serviciile de sănătate şi societate: 80% dintre artrozici prezintă un grad de limitare al mobilităţii, iar 25% dintre aceştia nu-şi pot îndeplini nici măcar activităţile cotidiene, boala afectând major calitatea vieţii pacienţilor suferinzi de artroză.*

*Gonartroza sau artroza genunchiului este extrem de frecventă şi este principală cauză de deficit funcţional la nivelul membrului inferior. Cel mai frecvent sunt afectate atât articulaţia femuro-patelară cât şi articulaţia tibio-femurală medială, afectarea izolată a articulaţiei tibio-femurale laterale fiind mai rară. Durerea este de departe principala manifestare a gonartrozei, ea se caracterizează prin aceea că se agravează odată cu utilizarea articulaţiei, fiind ameliorată de repaus. Scopurile tratamentului gonartrozei includ controlarea durerii articulare, reducerea dizabilităţii secundare artralgiei şi ameliorarea calităţii vieţii.*

***I. Indicaţia terapeutică:***

*Acidul hialuronic cu administrare intraarticulară este indicat în gonartroză pentru ameliorarea de durată a durerii, la pacienţii adulţi.*

***II. Criterii de includere:***

*pacienţi adulţi diagnosticaţi cu gonartroză, care prezintă durere articulară semnificativă.*

***III. Criterii de excludere:***

*- stadiile avansate de gonartroză, cu indicaţie chirurgicală*

*- afecţiuni reumatismale inflamatorii active, interesând articulaţia genunchiului*

*- infecţii cutanate sau de părţi moi la nivelul genunchiului, infecţii articulare, stări septice,*

*- alte leziuni cutanate la nivelul genunchiului*

*- tratament anticoagulant*

*- tratament cu acid hialuronic intraarticular în ultimele 6 luni.*

***IV. Tratament (doze, mod de administrare)***

*Conţinutul unui flacon (20 mg/2 ml) sau al unei seringi pre-umplute (20 mg/2 ml) trebuie injectat strict intrarticular la nivelul genunchiului afectat, o dată pe săptămână, timp de 5 săptămâni consecutiv (1 ciclu de tratament = 5 administrări), utilizându-se o tehnică aseptică de injectare. Ciclul de tratament poate fi repetat la intervale de cel puţin 6 luni.*

*Înainte de administrarea Acidului hialuronic, dacă este prezent lichid articular, acesta trebuie aspirat prin artrocenteză şi examinat cu atenţie, pentru a exclude infecţiile bacteriene.*

*Dacă pacientul prezintă dureri în timpul injectării procedura trebuie întreruptă. Pacientul trebuie sfătuit să nu solicite genunchiul tratat în primele 48 ore după injecţie, evitând orice activitate fizică dificilă sau prelungită. Ulterior, pacienţii îşi pot relua treptat activitatea până la nivelul normal.*

***V. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la hialuronatul de sodiu sau la oricare dintre excipienţii preparatului.*

***VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Este necesară respectarea unei tehnici corecte de injectare intraarticulară, care trebuie să se desfăşoare în condiţii de asepsie, pentru evitarea apariţiei infecţiei la locul de injectare. O atenţie specială trebuie acordată în cazul pacienţilor cu semne de infecţie în apropierea locului de injectare, pentru evitarea apariţiei artritei bacteriene. Produsul se utilizează numai dacă soluţia este clară. Nu se utilizează concomitent cu dezinfectante care conţin săruri cuaternare de amoniu, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezenţa acestora. Se poate folosi concomitent cu corticosteroizi administraţi intra-articular.*

***VII. Monitorizarea tratamentului***

*Pacientul trebuie monitorizat pentru evaluarea eficienţei terapeutice şi apariţia unor efecte adverse.*

***VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Absenţa beneficiului terapeutic (ameliorarea de durată a durerii articulare asociate gonartrozei) după primul ciclu de tratament cu acid hialuronic intraarticular impune întreruperea tratamentului.*

***IX. Prescriptori***

*Tratamentul cu acid hialuronic administrat intraarticular se prescrie şi se administrează de către medicii din specialităţile reumatologie, medicină fizică şi reabilitare, ortopedie.*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 287 cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM***

*Teduglutida un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obţinut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de Escherichia coli.*

***I. Indicaţia terapeutică***

*Teduglutida este indicată în tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienţii trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.*

***II. Criterii de includere în tratament:***

*• Pacienţi cu vârsta de 1 an şi peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).*

*• Pacienţii trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie*

*• În cazul pacienţilor copii şi adolescenţi, înaintea iniţierii tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale.*

*• În cazul pacienţilor adulţi, înainte de iniţierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoţită de înlăturarea acestora.*

*• Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.*

*• Pacienţi cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriţie parenterală*

***III. Doze şi mod de administrare***

*Tratamentul trebuie iniţiat doar sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratarea SIS. Iniţierea şi monitorizarea trebuie să fie efectuată doar după ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea şi stabilizarea fluidelor administrate parenteral şi suportului nutriţional trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului.*

*Doze*

*Copii şi adolescenţi (>/= 1 an)*

*Doza recomandată de teduglutidă la copii şi adolescenţi (cu vârste între 1 an şi 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecţie în funcţie de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentraţia de 1,25 mg şi de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1. La pacienţii cu o greutate corporală > 20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentraţia de 5 mg.*

*Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă.*

*Tabelul 1*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutate |* ***Concentraţia de 1,25 mg*** *|*

*| corporală | Volum de injecţie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 - 6 kg | 0,10 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 - 8 kg | 0,14 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 9 - 10 kg | 0,18 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 11 - 12 kg | 0,22 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 13 - 14 kg | 0,26 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 15 - 16 kg | 0,30 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 17 - 18 kg | 0,34 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 19 - 20 kg | 0,38 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 20 kg | Utilizaţi flaconul cu |*

*| | concentraţia de 5 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Adulţi (peste 18 ani)*

*Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi.*

*Volumele de injecţie în funcţie de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populaţiei de pacienţi care suferă de SIS, în cazul unor pacienţi poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilităţii tratamentului.*

*În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.*

*Pentru pacienţii care au renunţat la nutriţia parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.*

*Tabelul 2*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutate |* ***Concentraţia de 5 mg*** *|*

*| corporală | Volum de injecţie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 38 - 41 kg | 0,20 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 42 - 45 kg | 0,22 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 46 - 49 kg | 0,24 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 50 - 53 kg | 0,26 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 54 - 57 kg | 0,28 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 58 - 61 kg | 0,30 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 62 - 65 kg | 0,32 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 66 - 69 kg | 0,34 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 70 - 73 kg | 0,36 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 74 - 77 kg | 0,38 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 78 - 81 kg | 0,40 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 82 - 85 kg | 0,42 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 86 - 89 kg | 0,44 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 90 - 93 kg | 0,46 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Mod de administrare:***

*Soluţia reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecţie subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecţiei în abdomen se constată apariţia durerii, a cicatrizării sau ţesutul se întăreşte, injecţia poate fi administrată şi în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.*

***IV. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau urmele reziduale de tetraciclină.*

*• Tumoră malignă activă sau suspectată.*

*• Pacienţi cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar şi ale pancreasului, în ultimii cinci ani.*

*• Pacienţi cu enterită de radiaţie, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.*

*• Pacienţi cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.*

*• Pacienţi cu imunosupresie intensivă.*

***V. Evaluarea răspunsului şi durata tratamentului cu teduglutidă***

*Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să ţină seama de obiectivele individuale de tratament şi preferinţele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obţine o ameliorare generală a afecţiunii pacientului. Eficacitatea şi siguranţa la toţi pacienţii trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.*

*Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidenţiat că este posibil ca unii pacienţi să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obţine ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.*

***VI. Medici prescriptori:*** *Tratamentul se iniţiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie, gastroenterologie pediatrică, pediatrie, medicină internă, terapie intensivă neonatală, anestezie şi terapie intensivă.*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 288 cod (B02AB02): DCI INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANĂ***

***I. Indicaţii terapeutice:***

*Inhibitor de alfa 1 proteinaza umană (IA1PU) este indicat ca tratament de întreţinere, pentru a încetini progresia emfizemului la pacienţi adulţi diagnosticaţi cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină sever (deficit de inhibitor al alfa1 proteinazei) şi emfizem pulmonar: genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ*

*Evaluarea şi decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experienţă în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.*

***Diagnosticul deficienţei AAT***

*Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsină poate fi folosită ca punct de plecare atunci când clinic se suspectează un deficit de alfa-1 antitripsină, însă este insuficientă, fiind necesară întotdeauna o confirmare genotipică sau fenotipică.*

*Genotiparea/fenotiparea/secvenţierea genică confirmă diagnosticul de deficit de AAT şi permit încadrarea în una din cele peste 120 de forme genetice. Nu toate genotipurile se pretează la tratament de augmentare, ci doar formele PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ.*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***a. Criterii de includere în tratament:***

*- Pacienţi adulţi cu vârsta > 18 ani.*

*- Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsinei < 80 mg/dl.*

*- Pacienţi cu boală pulmonară obstructivă cu VEMS </= 65%.*

*- Pacienţi cu genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ*

***b. Criterii de excludere:***

*- Deficienţa de Imunoglobulină A (IgA) cu anticorpi cunoscuţi anti-IgA.*

*- Pacienţi cu alte genotipuri decât PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţii produsului.*

*- Fumător activ (fumatul trebuie să se oprească cu cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului).*

*- Noncomplianţă la terapia de augmentare.*

***III. Tratament***

***a. Doze şi mod de administrare:***

*Primele 4 - 6 perfuzii trebuie administrate sub supravegherea unui cadru medical cu experienţă şi într-un centru medical apt pentru intervenţie promptă în caz de reacţii de hipersensibilitate, inclusiv şoc anafilactic sau alte evenimente legate de administrarea repetată de inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană.*

*Deoarece informaţiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/autoadministrare sunt limitate, este recomandată şi administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (a se vedea capitolul V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare - subcapitolul c. Tratamentul la domiciliu/autoadministrarea)*

*- Doza recomandată de IA1PU este de 60 mg/kg administrată perfuzabil o dată pe săptămână.*

*- Produsul trebuie reconstituit, administrat şi manipulat cu prudenţă, folosind tehnica aseptică pentru a menţine sterilitatea produsului.*

*- Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul dispozitivului de transfer şi a flaconului de 20 ml solvent (apă pentru preparate injectabile) şi filtrat în timpul administrării folosind un set de administrare intravenoasă cu un filtru adecvat pentru perfuzie.*

*- După reconstituire trebuie administrat numai intravenos prin perfuzie folosind o linie separată de perfuzie dedicată la o viteză de perfuzare de aproximativ 0,08 ml/kg corp/minut. Doza recomandată de 60 mg/kg corp va dura aproximativ 15 minute.*

***b. Perioada de tratament***

*IA1PU se administrează pe o perioadă nedefinită.*

*Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative sau în cazul în care medicul curant sau pacientul decid oprirea tratamentului.*

***IV. Contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Clorură de sodiu, Fosfat de sodiu monohidrat, Manitol)*

*- Pacienţi cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuţi împotriva IgA, datorită riscului de hipersensibilitate severă şi reacţii anafilactice.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***a. Trasabilitatea*** *(reconstituirea istoricului produsului administrat)*

*Pentru a îmbunătăţi trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie înregistrate obligatoriu numele şi lotul produsului administrat. În Formularul de evaluare al pacientului - subcapitol Tratament actual (vezi anexa 2).*

*Viteza de perfuzare recomandată (prezentată la capitolul mod de administrare) trebuie respectată obligatoriu.*

*Starea clinică a pacientului şi semnele vitale, trebuie să fie monitorizate atent pe parcursul perfuziei, pentru primele 4 - 6 perfuzii.*

*La apariţia oricărui eveniment, reacţii care ar putea fi legate de administrarea medicaţiei, viteza de perfuzare trebuie scăzută sau administrarea trebuie oprită, după cum o cere starea clinică a pacientului.*

*Dacă simptomele dispar imediat după oprire, perfuzia poate fi reluată la o viteză mai redusă, confortabilă pentru pacient.*

***b. Hipersensibilitate***

*Reacţii de hipersensibilitate pot să apară, inclusiv la pacienţii care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane.*

*IA1PU poate conţine urme de IgA.*

*Pacienţii cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA şi au un risc mai mare de a dezvolta reacţii de hipersensibilitate şi anafilactice severe. Reacţiile de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcţie de severitatea reacţiei.*

*În caz de şoc anafilactic trebuie administrat tratamentul medical de urgenţă.*

***c. Tratamentul la domiciliu (auto-administrarea)***

*Informaţiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate.*

*Riscurile potenţiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea şi administrarea medicamentului, precum şi de tratamentul reacţiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate.*

*Pacienţii trebuie informaţi despre primele semne ale reacţiilor de hipersensibilitate. Decizia dacă un pacient este potrivit pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare se ia de către medicul curant care va asigura instruirea adecvată.*

*Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.*

*Deoarece informaţiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare sunt limitate, este recomandată şi administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (vezi capitolul III.a. Doze şi mod de administrare).*

***d. Agenţi transmisibili***

*Vaccinarea adecvată (hepatita A şi B), trebuie avută în vedere la pacienţii care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană.*

***e. Fumatul***

*Fumul de tutun este un factor important de risc pentru dezvoltarea şi progresia emfizemului.*

*Se recomandă ferm întreruperea fumatului şi evitarea fumului de tutun din mediul ambiant.*

***f. Conţinutul de sodiu*** *-* ***Informaţii pentru pacienţii care necesită dietă hiposodată***

*- IA1PU 1000 mg pulbere şi solvent pentru soluţie perfuzabilă conţine aproximativ 37 mg (1,6 mmoli) sodiu per flacon, echivalent cu 1,9% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.*

*- 4000 mg pulbere şi solvent pentru soluţie perfuzabilă conţine aproximativ 149 mg (6,5 mmoli) sodiu per flacon echivalentă cu 7,4% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.*

*- 5000 mg pulbere şi solvent pentru soluţie perfuzabilă conţine aproximativ 186 mg (8,1 mmoli) sodiu per flacon echivalent cu 9,3% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.*

***g. Interacţiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacţiuni***

*Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.*

***h. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea***

***Sarcina***

*Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra funcţiei de reproducere, iar siguranţa utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate.*

*Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puţin probabil ca acesta să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, IA1PU trebuie administrată cu precauţie la femeile gravide.*

***Alăptarea***

*Nu se cunoaşte dacă IA1PU/metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. Excreţia în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu IA1PU, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.*

***Fertilitatea***

*Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra fertilităţii, iar efectele sale asupra fertilităţii la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacţii adverse asupra fertilităţii atunci când este administrat în dozele recomandate.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*La iniţierea tratamentului este recomandată o evaluare iniţială care să cuprindă HRCT toracic, probe complexe respiratorii (în cazul în care aceasta nu este accesibilă se recomandă cel puţin spirometrie şi DLCO), proba de efort (cel puţin test de mers 6 minute). Se va adăuga un istoric amănunţit al bolii, istoricul de fumat (fumatul activ contraindică terapia de augmentare), precum şi istoric legat de vaccinare. Înainte de iniţierea tratamentului se recomandă vaccinare pentru hepatita A şi B.*

*• Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puţin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) şi va consta în spirometrie, test de mers. Deşi nu este apanajul secţiilor de pneumologie, evaluarea minuţioasă a funcţiei hepatice (cu analize de laborator şi fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situaţia clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum şi cu vaccinul pneumococic conjugat şi neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.*

*Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau a lipsei complianţei.*

*Refuzul pacientului de a efectua investigaţiile necesare monitorizării bolii (vezi paragraful monitorizare).*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul va fi iniţiat, continuat şi urmărit de medici specialişti pneumologi.*

*Evaluarea şi decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experienţă în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.*

***a. Modalităţi de prescriere***

*Medicul curant va întocmi un dosar care va conţine următoarele informaţii:*

*1. Istoricul pacientului - cu detalii asupra criteriilor de includere/excludere*

*2. Confirmarea diagnosticului: valoarea plasmatică şi genotipare, fenotipare sau secvenţiere genică*

*3. Raport CT*

*4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLCO), teste de mers*

*5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;*

*6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (anexa nr. 1)\*);*

*7. Formular de evaluare a pacientului cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină (anexa nr. 2)*

*------------*

*\*) Consimţământul informat este obligatoriu la iniţierea tratamentului.*

*Consimţământul informat este obligatoriu şi în timpul tratamentului dacă pacientul este luat în evidenţa medicului curant.*

*Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.*

**#M4**

ANEXA 1

***CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI***

***CU DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ***

*Subsemnatul/Subsemnata ....................... CNP ................*

*Domiciliat/ă în localitatea ................................................, Str. .........................., nr. ......., bl. ........, sc. ......, et. ......., ap. ......., sector/judeţ ......................, telefon .....................,*

*având diagnosticul de .................................. declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane.*

*Aţi fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu* ***deficit de alfa-1 antitripsină****. Aceasta este o boală cronică, genetică, caracterizată prin pierderea precoce a structurii pulmonare, cu apariţia degradării precoce, a simptomelor respiratorii (tuse, respiraţie grea, infecţii şi agravări periodice), şi a insuficienţei respiratorii, mai ales la pacienţii fumători sau la cei cu expunere semnificativă la noxe respiratorii.*

*Această boală are nevoie de multe teste pentru a obţine un diagnostic corect şi necesită urmărire permanentă. Pentru diagnosticul acestei boli este necesară testarea valorii plasmatice a alfa-1 antitripsinei, precum şi genotiparea, fenotiparea sau secvenţiere genică. Doar anumite variante genetice ale bolii pot beneficia de tratament specific. Pentru evaluarea bolii se folosesc adesea computerul tomograf cu înaltă rezoluţie, explorarea funcţională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), testul de mers 6 minute. Există posibilitatea să aveţi şi boală de ficat asociată deficitului de alfa-1 antitripsină. În acest sens, evaluarea în secţie de gastroenterologie este necesară pe parcursul bolii.*

*Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluţie unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alţii cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Esenţial pentru a încetini evoluţia bolii este oprirea definitivă a fumatului, alte atitudini de dorit sunt vaccinarea antigripală, antipneumococică, antihepatită A şi B, şi antiSARS-CoV2, menţinerea unei greutăţi adecvate, efectuarea constantă a efortului fizic în limita toleranţei. Controalele medicale periodice (anual sau ori de câte ori aveţi nevoie) sunt necesare, iar medicaţia inhalatorie este deseori recomandată şi trebuie continuată. Dacă oxigenarea dumneavoastră ajunge la un nivel inacceptabil, medicul dumneavoastră poate considera necesar să vă suplimenteze nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever şi poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.*

*Medicamentul despre care discutăm în acest consimţământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa sau încetini declinul bolii, prelungi viaţa şi îmbunătăţi calitatea vieţii.*

*Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoaşteţi riscurile şi beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoştinţă de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de "consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză".*

*Citiţi cu atenţie informaţiile şi discutaţi-le cu oricine doriţi. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveţi întrebări, adresaţi-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate.*

*Odată ce veţi fi informat despre riscurile şi beneficiile acestui tratament şi despre analizele şi controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veţi fi rugat să semnaţi acest formular de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză pentru a vă putea include în program.*

*Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteţi urma acest tratament dacă doriţi sau puteţi să refuzaţi dacă nu doriţi. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteţi opri tratamentul şi activităţile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeţi să nu urmaţi acest tratament puteţi discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obişnuită sau despre alte tratamente pentru* ***deficitul de alfa-1 antitripsină****.*

***Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestaţi orice simptome neobişnuite, vă rugăm să vă adresaţi medicului pneumolog sau asistentei specializate.***

*Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoaşteţi. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care aţi putea opri tratamentul. În acest caz, veţi fi informat cu privire la orice date noi. Puteţi decide, apoi, dacă doriţi să luaţi în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeţi tratamentul:*

*• Tratamentul nu este eficient*

*• Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră*

*• Nu respectaţi instrucţiunile*

*• Rămâneţi însărcinată*

*• Programul Naţional este anulat*

*Dacă hotărâţi să opriţi tratamentul şi controalele necesare, trebuie să comunicaţi acest lucru medicului pneumolog.*

*Tratamentul prescris prin acest program se numeşte inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Denumirea comercială a medicamentului este Respreeza. Medicamentul se regăseşte sub formă de pulbere, în flacoane de 1000, 4000 sau 5000 mg pulbere ce urmează să fie reconstituită cu 20 ml solvent. Tratamentul se administrează exclusiv prin perfuzie intravenoasă lentă, sub supraveghere medicală, iar frecvenţa administrării perfuziei este săptămânală. Cantitatea de pulbere care vi se va administra în cadrul unei perfuzii depinde de greutatea dumneavoastră corporală (60 mg/kg corp).*

*Tratamentul acesta trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti pneumologi.*

*Informaţiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate. Riscurile potenţiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea şi administrarea medicamentului, precum şi de tratamentul reacţiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate. Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.*

*Tratamentul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacţii adverse, dacă tratamentul va fi considerat ineficient sau nu va putea fi tolerat, atunci tratamentul se opreşte.*

*Se contraindică acest medicament dacă aveţi sub 18 ani, hipersensibilitate la inhibitorul alfa1 proteinazei umane, sau la oricare dintre excipienţi, precum şi la cei cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuţi împotriva IgA. Nu veţi primi acest medicament decât dacă aţi oprit fumatul pentru o perioadă de cel puţin 6 luni şi dacă veţi susţine sevrajul fumatului.*

*Reacţii adverse posibile:*

*• Hipersensibilitate*

*Pot să apară reacţii de hipersensibilitate, inclusiv la pacienţii care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Medicaţia poate conţine urme de IgA.*

*Pacienţii cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA şi, prin urmare, au un risc mai mare de a dezvolta reacţii de hipersensibilitate şi anafilactice potenţial severe. Reacţiile suspectate de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcţie de natura şi severitatea reacţiei. În caz de şoc, trebuie administrat tratamentul medical de urgenţă.*

*• Reacţii adverse frecvente (>/= 1/100 şi < 1/10) pot fi: ameţeală, durere de cap, respiraţie grea, greaţă.*

*• Mai puţin frecvente (>/= 1/1000 şi < 1/100) sunt reacţiile de tip hipersensibilitate, erupţii cutanate, bufeuri, amorţeli.*

*• Foarte rare (< 1/10000) sunt: reacţii anafilactice, durere toracică, febră, frison, transpiraţii excesive, mâncărimi ale pielii.*

*• Cu frecvenţă necunoscută s-au raportat: umflături la nivelul ochilor, buzelor, feţei, durere la nivelul ganglionilor limfatici.*

*Orice reacţie adversă suspectată trebuie discutată cu medicul dumneavoastră curant, care poate decide (sau nu) oprirea tratamentului.*

***Alte atenţionări:***

*Agenţi transmisibili*

*Măsurile standard pentru prevenirea infecţiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecţia donatorilor, screening-ul donărilor individuale şi al rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecţie şi includerea în procesul tehnologic a unor etape eficiente pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii agenţilor infecţioşi nu poate fi exclusă în totalitate. Aceasta se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau celor nou-apărute, precum şi altor agenţi patogeni. Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum este virusul imuno-deficienţei umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) şi virusul hepatitei C (VHC), precum şi pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) şi parvovirusul B19.*

*Vaccinarea adecvată (hepatita A şi B), trebuie avută în vedere la pacienţii care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană*

*Sarcina*

*Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra funcţiei de reproducere, iar siguranţa utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puţin probabil ca medicaţia să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, inhibitorul alfa1 proteinazei umane trebuie administrată cu precauţie la femeile gravide.*

*Alăptarea*

*Nu se cunoaşte dacă inhibitorului alfa1 proteinazei umane/metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. Excreţia în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu inhibitorul alfa1 proteinazei umane, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.*

*Fertilitatea*

*Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra fertilităţii, iar efectele sale asupra fertilităţii la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacţii adverse asupra fertilităţii atunci când este administrat în dozele recomandat*

***Monitorizarea pe durata tratamentului*** *se va face cel puţin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) şi va consta în spirometrie, test de mers. Deşi nu este apanajul secţiilor de pneumologie, se recomandă evaluare minuţioasă a funcţiei hepatice (cu analize de laborator şi fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situaţia clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum şi cu vaccinul pneumococic conjugat şi neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.*

*Am fost informat asupra importanţei şi consecinţelor administrării acestei terapii.*

*Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.*

*Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament şi cu toate examenele clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.*

*Declar că sunt de acord să urmez instrucţiunile medicului, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.*

*Mă oblig să anunţ medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.*

*Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.*

*Medicul specialist care a recomandat tratamentul ......................*

*Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului .....................*

*Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:*

*1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?*

*DA/NU*

*2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?*

*DA/NU*

*3. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament?*

*DA/NU*

*4. Aţi înţeles ca reacţiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greaţa, dispneea, ameţeala, reacţiile alergice, precum cele de hipersensibilitate, anafilactice, urticarie) pot avea consecinţe asupra sănătăţii dumneavoastră şi pot impune oprirea tratamentului?*

*DA/NU*

*În cazul în care aveţi reacţii adverse puteţi suna la medicul curant Dr. ....................*

*Tel. ....................... sau la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, Bucureşti, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00; 021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97 Email: adr@anm.ro*

*Nume şi prenume pacient ...................... Data ..........*

*Semnătură pacient ............................*

*Nume şi prenume medic ........................ Data ..........*

*Semnătură şi parafa medic ....................*

**#M4**

ANEXA 2

***Formular de evaluare pacient cu modificare genetică DAAT (Deficit de Alfa1 AntiTripsina)***

*Din punct de vedere al istoricului, în cazul evaluării iniţiale se va insista pe momentul diagnostic şi antecedente.*

*În cazul reevaluărilor, se va insista asupra modificărilor survenite de la ultima evaluare.*

*Nume ............................ Prenume .........................*

*CNP .............................*

*Număr de telefon ................ Număr de telefon 2 ..............*

*Adresa ............................................................*

*Adresa e-mail .....................................................*

*Genotip/fenotip identificat ......... Valoare plasmatică ..........*

*Data identificării .............. Data ultimei evaluări: ..........*

*Vârsta primelor simptome şi manifestările*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Diagnostice pulmonare cunoscute*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Exacerbări în ultimul an:*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Tratament actual*

*RESPREEZA: INHIBITOR DE ALFA 1 PROTEINAZĂ UMANĂ*

*Data administrării ......... Număr lot produs administrat .........*

*...................................................................*

*............................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Istoric fumat ...................... Număr PA ..........*

*Sevrat .............................*

*Istoric noxe*

*...................................................................*

*....................................*

*...................................................................*

*....................................*

*Istoricul afecţiunilor concomitente (inclusiv hepatice - se vor ataşa analize şi fibroscan)*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Tratament concomitent*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Simptome curente*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Modificări clinice semnificative (BMI = .........., SaO2 = .........., AV = ..........)*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Spirometrie (opţional pletismografie, tlco) (se vor ataşa)*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*6MWT (se va ataşa)*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*CT toracic (se va ataşa rezultatul) - doar pentru prima evaluare*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Gazometrie (dacă este necesară; în acest caz se va ataşa)*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*CAT ......................*

*mMRC ..................*

*Opţionale (Analize/ecocardiografie/CT/ecografie abdominală; se vor ataşa)*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Istoric vaccinal, cu data aproximativă a ultimei vaccinări:*

*Antigripal ....................................................*

*...................................................................*

*Antipneumococic: .......................................*

*...................................................................*

*Antihepatită A şi B*

*...................................................................*

*...................................................................*

*AntiSARS COV-2*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Data Medic*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 289 cod (L01EK03): DCI TIVOZANIBUM***

***I. Indicaţia terapeutică - Carcinom celular renal:***

*TIVOZANIB este indicat în tratamentul de primă linie la pacienţii adulţi cu carcinom renal (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat şi la pacienţii adulţi netrataţi anterior cu inhibitori ai căii VEGFR şi mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.*

***II. Criterii de includere în tratament***

*• vârsta >/= 18 ani*

*• diagnostic de carcinom renal non-urotelial, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile toate tipurile histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)*

*• pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):*

*- care nu au primit tratament sistemic anterior cu VEGFR şi mTOR*

*- după tratament anterior cu citokine (interferon şi/sau interleukina-2)*

*• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2*

*• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant)*

***III. Criterii de excludere***

*• pacienţi cu status de performanţă > 2*

*• tratament anterior cu inhibitori VEGFR sau mTOR*

*• pacienţi cu funcţie biologică alterată (în opinia medicului curant)*

*• pacienţi cu afecţiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbţia medicamentului pe cale orală*

*• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• insuficienţă hepatică severă*

***IV. Doză şi mod de administrare:***

*Doza recomandată de tivozanib este de 1340 micrograme o dată pe zi, timp de 21 zile, cu o pauză de 7 zile, pentru a efectua un ciclu de tratament complet de 4 săptămâni.*

*Nu trebuie administrată mai mult de o doză de Tivozanib pe zi.*

*Tivozanib trebuie administrat pe cale orală. Tivozanib poate fi luat cu sau fără alimente. Capsulele trebuie să fie înghiţite întregi cu un pahar de apă şi nu trebuie deschise.*

*Nu se administrează concomitent cu preparate din plante ce conţin sunătoare (Hypericum perforatum)*

*Apariţia unor reacţii adverse poate impune întreruperea temporară şi/sau scăderea dozei de tivozanib.*

*În cazul omiterii unei doze, nu trebuie administrată o doză de substituţie pentru a compensa doza uitată. Următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.*

*În cazul în care pacientul prezintă vărsături, nu trebuie să utilizeze o doză de substituţie; următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.*

*În cazul în care este necesară reducerea dozei, doza de tivozanib poate fi scăzută la 890 micrograme o dată pe zi, cu schemă normală de tratament de 21 zile cu doză zilnică, urmată de o perioadă de pauză de 7 zile.*

*Modificările recomandate ale dozei de Tivozanib în caz de apariţie a reacţiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).*

*Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă, precum şi în cazul refuzul pacientului de a continua terapia.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*• Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)*

*• Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină; electroliţi)*

*• Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei*

*• Evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie)*

*• Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen şi pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)*

***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*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:*

*• Eşecul tratamentului (pacienţii cu progresie radiologică/deteriorare clinică)*

*• Efecte secundare (toxice) nerecuperate*

*• Decizia medicului*

*• Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul*

***VII. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

***Hipertensiune arterială***

*În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă). La aproximativ o treime din pacienţi, hipertensiunea arterială a apărut în primele 2 luni de tratament. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenţie înainte de iniţierea tratamentului cu tivozanib. În timpul tratamentului, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru hipertensiune arterială şi trataţi, dacă este necesar, cu medicamente anti-hipertensive, conform practicilor medicale standard. În caz de hipertensiune arterială persistentă, în ciuda tratamentului anti-hipertensiv, doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt şi re-iniţiat cu o doză mai mică după ce tensiunea arterială este controlată, conform evaluării clinice. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în cazurile de hipertensiune arterială severă persistentă, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă sau alte complicaţii ale hipertensiunii arteriale. Totuşi, pacienţii cărora li se administrează medicamente anti-hipertensive trebuie monitorizaţi pentru hipotensiune arterială atunci când tivozanibul este întrerupt temporar sau permanent.*

***Evenimente tromboembolice arteriale***

*În studiile clinice cu tivozanib, au apărut evenimente tromboembolice arteriale (ETA). Factorii de risc pentru ETA includ bolile maligne, vârsta > 65 ani, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat, hipercolesterolemie şi boală tromboembolică preexistentă. Tivozanib nu a fost studiat la pacienţii care au prezentat un ETA în cele 6 luni anterioare iniţierii studiului clinic. Tivozanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii care prezintă risc sau care au prezentat astfel de evenimente (cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral).*

***Evenimente tromboembolice venoase***

*În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (ETV) incluzând embolia pulmonară şi tromboza venoasă profundă. Factorii de risc pentru ETV includ intervenţii chirurgicale majore, traume multiple, ETV preexistente, vârsta înaintată, obezitate, insuficienţă cardiacă sau respiratorie şi imobilitate prelungită. Tivozanib nu a fost studiat la pacienţii care au prezentat un ETV în cele 6 luni anterioare iniţierii studiului clinic. Decizia privind tratamentul, în special la pacienţii care prezintă risc de ETV, trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.*

***Insuficienţă cardiacă***

*În studiile clinice cu tivozanib utilizat în monoterapie pentru tratarea pacienţilor cu CCR, a fost raportată insuficienţă cardiacă. Semnele sau simptomele insuficienţei cardiace trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu tivozanib. Abordarea evenimentelor de insuficienţă cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a terapiei şi/sau scăderea dozei de tivozanib, plus tratamentul cauzelor principale potenţiale ale insuficienţei cardiace, de exemplu hipertensiune arterială.*

***Hemoragie***

*În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente hemoragice. Tivozanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii care prezintă risc sau au antecedente de sângerare. În cazul în care orice sângerare necesită intervenţie medicală, tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt temporar.*

***Proteinurie***

*Proteinuria a fost raportată în studiile clinice cu tivozanib. Se recomandă monitorizarea proteinuriei înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul tratamentului. Pentru pacienţii care prezintă proteinurie de grad 2 (> 1,0 - 3,4 g/24 ore) sau grad 3 (>/= 3,5 g/24 ore), doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar. În cazul în care pacienţii dezvoltă proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic), tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent. Factorii de risc pentru proteinurie includ hipertensiunea arterială.*

***Hepatotoxicitate***

*În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate creşteri ale valorilor serice ale ALT, AST şi bilirubinei. Majoritatea creşterilor valorilor serice ale AST şi ALT nu au fost însoţite de creşteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Valorile AST, ALT, bilirubinei şi fosfatazei alcaline trebuie monitorizate înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib, din cauza riscului potenţial de hepatotoxicitate.*

*Tivozanib nu se recomandă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie trataţi doar cu o capsulă de tivozanib de 1340 micrograme o dată la două zile, deoarece pot prezenta un risc crescut de reacţii adverse din cauza expunerii mari induse de doza de 1340 micrograme administrată în fiecare zi. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează tivozanib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Tivozanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată, cu monitorizarea atentă a tolerabilităţii.*

***Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă***

*În studiile clinice, un singur caz de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a fost confirmat după tratamentul cu tivozanib. SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire şi alte tulburări de vedere şi neurologice. Poate să apară hipertensiune arterială uşoară până la severă. Diagnosticul de SEPR se confirmă prin imagistică prin rezonanţă mangetică (IRM). Tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent la pacienţii ce prezintă semne sau simptome ale SEPR. Siguranţa re-iniţierii tratamentului cu tivozanib la pacienţii cu antecedente de SEPR nu este cunoscută şi trebuie utilizat numai cu prudenţă la aceşti pacienţi.*

***Prelungire a intervalului QT***

*În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportată prelungirea intervalului QT. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare. Se recomandă utilizarea tivozanibului cu prudenţă la pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau alte afecţiuni cardiace pre-existente şi la cei cărora li se administrează alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT. Se recomandă monitorizarea iniţială şi periodică a electrocardiogramelor şi menţinerea valorilor electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele normale.*

***Perforaţie/fistulă gastrointestinală***

*Se recomandă monitorizarea periodică a simptomelor de perforaţie sau fistulă gastrointestinală pe parcursul tratamentului cu tivozanib şi utilizarea cu prudenţă a tivozanibului la pacienţii cu risc de perforaţie sau fistulă GI.*

***Complicaţii ale procesului de cicatrizare (vindecare a rănilor)***

*Din motive de prudenţă, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu tivozanib la pacienţii supuşi unor proceduri chirurgicale majore. Decizia de reluare a tratamentului cu tivozanib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a procesului adecvat de cicatrizare (vindecarea rănilor).*

***Hipotiroidism***

*În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportat hipotiroidism. S-a observat că hipotiroidismul apare oricând în timpul tratamentului cu tivozanib, dezvoltându-se încă din primele două luni de la iniţierea tratamentului. Factorii de risc pentru hipotiroidism includ antecedente de hipotiroidism şi utilizarea medicamentelor anti-tiroidiene. Funcţia tiroidei trebuie monitorizată înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicilor medicale standard.*

***Vârstnici***

*Disfonia, diareea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar şi hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienţii cu vârsta >/= 65 ani. Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să fie conştienţi că pacienţii vârstnici pot prezenta risc crescut de reacţii adverse.*

***Tartrazină***

*Capsulele Fotivda 890 micrograme conţin tartrazină (E102) care poate provoca reacţii alergice.*

***Anevrisme şi disecţii arteriale***

*Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienţi cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme şi/sau disecţii arteriale. Înainte de începerea administrării Fotivda, acest risc trebuie luat cu atenţie în considerare la pacienţii cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.*

***VIII. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN***

***I. Indicaţii terapeutice***

*- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior.*

*- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu bendamustină şi rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractar, care nu sunt candidaţi pentru transplantul de celule stem hematopoietice.*

***II. Criterii de includere***

*Pacienţii adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) netratat anterior.*

*Pacienţii adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puţin unui regim anterior de chimioterapie sistemică.*

***III. Criterii de excludere***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului;*

*- Infecţii active grave;*

*- Polatuzumab Vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă, care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potenţial pentru mamă depăşeşte riscul potenţial pentru făt.*

*- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl) (conform RCP bendamustină)*

*- 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) (conform RCP bendamustină)*

***IV. Tratament***

***DLBCL netratat anterior***

*- Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (R-CHP), urmate de două cicluri suplimentare de rituximab în monoterapie;*

*- Fiecare ciclu de tratament durează 21 de zile;*

*- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicaţia cu un antihistaminic şi un antipiretic trebuie administrată pacienţilor înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.*

***Doze recomandate:***

*- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab 375 mg/m2, ciclofosfamidă 750 mg/m2, doxorubicină 50 mg/m2 şi prednison 100 mg/zi, se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de* ***1,8 mg/kg*** *în Ziua 1 a ciclurilor 1 - 6; se recomandă să nu se depăşească doza de 240 mg/ciclu. Polatuzumab Vedotin, rituximab, ciclofosfamida şi doxorubicina pot fi administrate în orice ordine în Ziua 1, după administrarea prednisonului;*

*- Prednisonul este administrat în Zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu;*

*- Ciclurile 7 şi 8 constau din rituximab în monoterapie.*

***DLBCL recidivat sau refractar***

*- Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu bendamustină;*

*- Fiecare ciclu de tratament durează 21 de zile;*

*- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicaţia cu un antihistaminic şi trebuie administrată pacienţilor\*) înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "premedicaţia cu un antihistaminic şi trebuie administrată pacienţilor" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 76 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023.*

**#M12**

***Doze recomandate:***

*- Polatuzumab Vedotin administrat intravenos, în doză de* ***1,8 mg/kg****, în Ziua 2 a ciclului 1 şi Ziua 1 a ciclurilor 2 - 6; se recomandă să nu se depăşească doza de 240 mg/ciclu;*

*- Rituximab administrată intravenos, în doză de 375 mg/m2 în Ziua 1 a ciclurilor 1 - 6;*

*- Bendamustina administrată intravenos, în doză de 90 mg/m2/zi, în Zilele 2 şi 3 ale ciclului 1 şi în Zilele 1 şi 2 ale ciclurilor 2 - 6.*

***Doze omise sau întârziate:***

*Dacă aţi omis o doză planificată de Polatuzumab Vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se menţină un interval de 21 zile între doze.*

***Modificări ale dozei:***

*Viteza de perfuzie a Polatuzumab Vedotin trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacţie adversă la administrarea perfuziei. Polatuzumab Vedotin trebuie întrerupt imediat şi definitiv dacă pacientul manifestă o reacţie ce pune în pericol viaţa.*

*Reacţiile adverse enumerate 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). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).*

*Există diferite modificări potenţiale ale dozei de Polatuzumab Vedotin la pacienţii cu DLBCL netratat anterior şi la cei care sunt recidivanţi sau refractari.*

***Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP):***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Indicaţie****|* ***Severitatea****|* ***Modificarea dozei*** *|*

*| |* ***NP în Ziua*** *| |*

*| |* ***1 a*** *| |*

*| |* ***oricărui*** *| |*

*| |* ***ciclu*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DLBCL | Gradul 2\*a)| Neuropatie senzorială: |*

*| netratat | | • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la |*

*| anterior | | 1,4 mg/kg. |*

*| | | • Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua|*

*| | | 1 a unui ciclu viitor, reduceţi Polatuzumab |*

*| | | Vedotin la 1,0 mg/kg. |*

*| | | • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul|*

*| | | 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, |*

*| | | întrerupeţi administrarea Polatuzumab |*

*| | | Vedotin. |*

*| | | |*

*| | | Neuropatie motorie: |*

*| | | • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin |*

*| | | până la ameliorarea la Grad </= 1. |*

*| | | • Reîncepeţi administrarea de Polatuzumab |*

*| | | Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. |*

*| | | • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul|*

*| | | 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, |*

*| | | întrerupeţi administrarea Polatuzumab |*

*| | | Vedotin până la îmbunătăţirea la Grad </= 1.|*

*| | | Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg.|*

*| | | • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul|*

*| | | 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, |*

*| | | întrerupeţi administrarea Polatuzumab |*

*| | | Vedotin. |*

*| | | În cazul apariţiei concomitente a |*

*| | | neuropatiei senzoriale şi motorie, urmaţi |*

*| | | cea mai severă recomandare prezentată mai |*

*| | | sus. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul 3\*a)| Neuropatie senzorială: |*

*| | | • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin |*

*| | | până la ameliorarea la Grad </= 2. |*

*| | | • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la |*

*| | | 1,4 mg/kg. |*

*| | | • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg, reduceţi|*

*| | | Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. Dacă doza |*

*| | | este deja la 1,0 mg/kg, întrerupeţi |*

*| | | administrarea Polatuzumab Vedotin. |*

*| | | |*

*| | | Neuropatie motorie: |*

*| | | • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin |*

*| | | până la ameliorarea la Grad </= 1. |*

*| | | • Reîncepeţi administrarea de Polatuzumab |*

*| | | Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. |*

*| | | • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul|*

*| | | 2 - 3 apare, întrerupeţi administrarea |*

*| | | Polatuzumab Vedotin până la îmbunătăţirea la|*

*| | | Grad </= 1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin |*

*| | | la 1,0 mg/kg. |*

*| | | • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul|*

*| | | 2 - 3 apare, întrerupeţi administrarea |*

*| | | Polatuzumab Vedotin. În cazul apariţiei |*

*| | | concomitente a neuropatiei senzoriale şi |*

*| | | motorie, urmaţi cea mai severă recomandare |*

*| | | prezentată mai sus. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Gradul 4 | Întrerupeţi administrarea Polatuzumab |*

*| | | Vedotin. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Indicaţie****|* ***Severitatea****|* ***Modificarea dozei*** *|*

*| |* ***NP în Ziua*** *| |*

*| |* ***1 a*** *| |*

*| |* ***oricărui*** *| |*

*| |* ***ciclu*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| R/R DLBCL| Gradul 2 - | • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin |*

*| | 3 | până la ameliorarea la Grad </= 1. |*

*| | | • Dacă s-a ameliorat la Grad </= 1 în Ziua |*

*| | | 14 sau înainte de aceasta, reluaţi |*

*| | | Polatuzumab Vedotin la o doză redusă |*

*| | | permanent de 1,4 mg/kg. |*

*| | | • Dacă a avut loc o reducere anterioară a |*

*| | | dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeţi Polatuzumab |*

*| | | Vedotin. |*

*| | | • Dacă nu s-a ameliorat la Grad </= 1 în |*

*| | | Ziua 14 sau înainte de aceasta, întrerupeţi |*

*| | | Polatuzumab Vedotin. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul 4 | Întrerupeţi administrarea Polatuzumab |*

*| | | Vedotin. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) R-CHP poate continua să fie administrat.*

***Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin, chimioterapie şi rituximab în controlul mielosupresiei:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Indicaţie*** *|* ***Severitatea*** *|* ***Modificarea dozei*** *|*

*| |* ***mielosupresiei*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DLBCL | Gradul 3 - 4 | Întrerupeţi întreg tratamentul până |*

*| netratat | Neutropenie | când ANC\*) se ameliorează la > 1000/ |*

*| anterior | | µl. |*

*| | | |*

*| | | Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl |*

*| | | în Ziua 7 sau înainte de aceasta, |*

*| | | reluaţi întregul tratament fără nicio |*

*| | | reducere a dozei. |*

*| | | |*

*| | | Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl |*

*| | | după Ziua 7: |*

*| | | • reluaţi întregul tratament; luaţi în |*

*| | | considerare o reducere a dozei de |*

*| | | ciclofosfamidă şi/sau doxorubicină cu |*

*| | | 25 - 50%. |*

*| | | • dacă ciclofosfamida şi/sau |*

*| | | doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, |*

*| | | luaţi în considerare reducerea unuia |*

*| | | sau a ambelor medicamente la 50%. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul 3 - 4 | Întrerupeţi întreg tratamentul până |*

*| | Trombocitopenie| când nivelul trombocitelor se |*

*| | | ameliorează la > 75000/µl. |*

*| | | |*

*| | | Dacă nivelul trombocitelor se |*

*| | | ameliorează la > 75000/µl în Ziua 7 |*

*| | | sau înainte de aceasta, reluaţi |*

*| | | întregul tratament fără nicio reducere |*

*| | | a dozei. |*

*| | | |*

*| | | Dacă nivelul trombocitelor se |*

*| | | ameliorează la > 75000/µl după Ziua 7: |*

*| | | • reluaţi întregul tratament; luaţi în |*

*| | | considerare o reducere a dozei de |*

*| | | ciclofosfamidă şi/sau doxorubicină cu |*

*| | | 25 - 50%. |*

*| | | • dacă ciclofosfamida şi/sau |*

*| | | doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, |*

*| | | luaţi în considerare reducerea unuia |*

*| | | sau a ambelor medicamente la 50%. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DLBCL R/R | Gradul 3 - 4 | Întrerupeţi tot tratamentul până când |*

*| | Neutropenie\*1) | valoarea ANC revine la > 1000/µl. |*

*| | | Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl |*

*| | | în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, |*

*| | | reluaţi tot tratamentul fără nicio |*

*| | | reducere suplimentară a dozelor. |*

*| | | Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl |*

*| | | după Ziua 7: |*

*| | | • reluaţi tot tratamentul cu o |*

*| | | reducere a dozei de bendamustină de la |*

*| | | 90 mg/m2 la 70 mg/m2 sau de la 70 mg/ |*

*| | | m2 la 50 mg/m2. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul 3 - 4 | Întrerupeţi tot tratamentul până când |*

*| | Trombocitopenie| valoarea trombocitelor revine la |*

*| | \*1) | > 75000/µl. |*

*| | | |*

*| | | Dacă valoarea trombocitelor revine la |*

*| | | > 75000/µl în Ziua 7 sau înainte de |*

*| | | Ziua 7, reluaţi tot tratamentul fără |*

*| | | nicio reducere a dozelor. |*

*| | | |*

*| | | Dacă valoarea trombocitelor revine la |*

*| | | > 75000/µl după Ziua 7: |*

*| | | • reluaţi tot tratamentul cu o |*

*| | | reducere a dozei de bendamustină de la |*

*| | | 90 mg/m2 la 70 mg/m2 sau de la 70 mg/ |*

*| | | m2 la 50 mg/m2. |*

*| | | • dacă a avut loc o reducere |*

*| | | anterioară a dozei de bendamustină la |*

*| | | 50 mg/m2, întrerupeţi tot tratamentul.|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*1) În situaţia în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.*

*\*) ANC: număr absolut de neutrofile*

***Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul reacţiilor legate de perfuzie (IRR):***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Indicaţie*** *|* ***Severitatea IRR*** *|* ***Modificarea dozei*** *|*

*| |* ***în Ziua 1 a*** *| |*

*| |* ***oricărui ciclu*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DLBCL | Gradul 1 - 3 IRR| Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab |*

*| netratat | | Vedotin şi administraţi tratament de |*

*| anterior | | susţinere. |*

*| şi DLBCL | | |*

*| R/R | | Pentru primul caz de wheezing grad 3, |*

*| | | bronhospasm, sau urticarie |*

*| | | generalizată, întrerupeţi permanent |*

*| | | Polatuzumab Vedotin. |*

*| | | |*

*| | | În cazul wheezing-ului sau urticariei |*

*| | | de grad 2 recurente, sau pentru |*

*| | | recurenţa oricăror simptome de grad 3,|*

*| | | întrerupeţi permanent Polatuzumab |*

*| | | Vedotin. |*

*| | | |*

*| | | În caz contrar, la rezolvarea completă|*

*| | | a simptomelor, perfuzia poate fi |*

*| | | reluată la 50% din rata atinsă înainte|*

*| | | de întrerupere. În absenţa reacţiilor |*

*| | | asociate perfuziei, rata perfuziei |*

*| | | poate fi crescută în trepte cu câte |*

*| | | 50 mg/oră la fiecare 30 minute. |*

*| | | |*

*| | | Pentru următorul ciclu, administraţi |*

*| | | în perfuzie Polatuzumab Vedotin timp |*

*| | | de 90 minute. Dacă nu apar reacţii |*

*| | | legate de perfuzie, perfuziile |*

*| | | ulterioare pot fi administrate timp de|*

*| | | 30 minute. Administraţi premedicaţie |*

*| | | pentru toate ciclurile. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Gradul 4 IRR | Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab |*

*| | | Vedotin imediat. Administraţi |*

*| | | tratament de susţinere. Întrerupeţi |*

*| | | permanent Polatuzumab Vedotin. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Contraindicaţii:***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

*Infecţii active severe.*

*Contraindicaţii legate de tratamentul cu rituximab:*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi*

*Contraindicaţii legate de tratamentul cu 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 tratamentul cu doxorubicină*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienţi.*

*Contraindicaţii pentru administrarea intravenoasă:*

*- Hipersensibilitate la antracendione sau alte antracicline*

*- Mielosupresie marcată persistentă şi/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice şi/sau radioterapie*

*- Tratamentul anterior cu doxorubicină şi/sau alte antracicline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) şi antracendione*

*- Infecţie generalizată*

*- Insuficienţă hepatică severă*

*- Aritmii severe, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută - Tendinţă hemoragică crescută*

*- Alăptarea*

*Contraindicaţii legate de tratamentul cu bendamustină*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi*

*- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)*

***Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, şi poate afecta funcţia reproducătoare şi fertilitatea masculină. Aşadar, bărbaţii trataţi cu acest medicament sunt sfătuiţi să-şi conserve şi să-şi păstreze probe de spermă anterior tratamentului.*

*S-au raportat reactivări ale unor infecţii latente. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pe durata tratamentului pentru semne ale unor infecţii bacteriene, fungice sau virale şi trebuie să ceară sfatul medicului dacă apar semne sau simptome. Trebuie luată în considerare profilaxia antiinfecţioasă pe durata tratamentului. Polatuzumab Vedotin nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active grave.*

*Vaccinurile cu virus viu sau viu atenuat nu trebuie administrate concomitent cu tratamentul.*

*Femeile însărcinate trebuie sfătuite cu privire la riscul pentru făt.*

*Pacientele cu potenţial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Polatuzumab Vedotin şi timp de cel puţin 9 luni după ultima doză. Pacienţii cu partenere având potenţial fertil trebuie sfătuiţi să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 6 luni după ultima doză*

***Precizări legate de asocierea Polatuzumab Vedotin cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină:***

*Înainte de iniţierea tratamentului cu rituximab, toţi pacienţii trebuie supuşi testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puţin statusul AgHBs şi statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienţii cu forma activă a hepatitei B nu trebuie trataţi cu medicamentul rituximab. Pacienţii la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultaţi de către specialişti în boli hepatice înainte de a începe tratamentul şi trebuie să fie monitorizaţi şi controlaţi conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.*

*În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă, trebuie să se efectueze cu regularitate analiza numărului de leucocite şi de trombocite. Dacă semnele mielosupresiei devin evidente, se recomandă ajustarea dozei după caz.*

*Funcţia cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienţii să înceapă tratamentul cu doxorubicină şi trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariţiei insuficienţei cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficienţă cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcţiei cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multipla (AGMU) sau ecocardiografie (ECO).*

*Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu trebuie să primească doxorubicină.*

*Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte şi în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând formula leucocitară. Leucopenia şi/sau granulocytopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicităţii hematologice a doxorubicinei şi reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. În timpul tratamentului, concentraţia serică de acid uric poate creşte. În cazul apariţiei hiperuricemiei trebuie iniţiat tratamentul antihiperuricemic.*

***V. Întreruperea tratamentului***

*- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;*

*- Toxicitate inacceptabilă;*

*- Decizia pacientului.*

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.*

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)***

***I. Indicaţii terapeutice:***

***A. Pneumopatii interstiţiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)***

***B. Pneumopatia interstiţială difuză asociată sclerodermiei - (PID-SSc)***

***A. Pneumopatii interstiţiale difuze - fenotip fibrozant progresiv*** *(PID-FFP) la adulţi (cu excepţia Fibrozei pulmonare idiopatice - Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).*

***a. Diagnostic:***

***Pneumopatia interstiţială difuză - fenotipul fibrozant progresiv*** *reprezintă un grup divers de pneumopatii interstiţiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic şi clinic şi care sunt caracterizate de o evoluţie fibrozantă, progresivă.*

*Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:*

*• Pneumonita de hipersensibilitate - forma cronică, fibrozantă;*

*- Pneumopatie interstiţială difuză - formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;*

*• Pneumopatie interstiţială neclasificabilă, fibrozantă;*

*• Pneumopatie interstiţială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;*

*• Sarcoidoza cu afectare interstiţială pulmonară fibrozantă, progresivă;*

*• Colagenozele cu afectare interstiţială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de ţesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)*

*• Fibroza pulmonară familială şi/sau genetică;*

*• Fibroelastoza pleuro-pulmonară;*

*• Pneumopatiile interstiţiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;*

*• Pneumopatiile interstiţiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);*

*• Alte tipuri de PID fibrozante.*

***Diagnosticul de PID-FFP*** *este susţinut de următoarele:*

*•* ***Simptome:*** *de obicei pacienţii acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranţă scăzută la efort;*

*•* ***Semne clinice:*** *auscultaţia pulmonară poate pune în evidenţă raluri crepitante fine sau "in velcro", anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;*

*•* ***Serologie:*** *prezenţa autoanticorpilor circulanţi poate susţine un diagnostic de colagenoză;*

*•* ***Radiologie:*** *tomografia computerizată cu rezoluţie înaltă (high resolution computed tomography, HRCT) poate evidenţia leziuni de tip interstiţial ce modifică arhitectura normală a plămânului:*

*- opacităţi de tip reticular, bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune cu sau fără leziuni de "fagure de miere"* ***sau***

*- opacităţi de tip "geam mat"/condensare alveolară cu opacităţi de tip reticular şi bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune suparaadăugate.*

*•* ***Probele funcţionale respiratorii:*** *scăderea CVF cu raport VEMS/CVF normal sau crescut peste valoarea inferioară limită a normalului (lower limit normal, LLN), scăderea CPT, scăderea VR, scăderea factorului de transfer al CO (DLco). De obicei acestea se întâlnesc în disfuncţiile ventilatorii de tip restrictiv;*

*•* ***Proceduri suplimentare:*** *lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronşică cu puncţie-biopsie transbronşică ganglionară, biopsia pulmonară transbronşică, criobiopsia transbronşică sau biopsia pulmonară chirurgicală, testul de mers 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar pot fi utilizate la nevoie în stabilirea unui diagnostic de certitudine.*

***Discuţia multidisciplinară*** *reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialişti pneumologi, reumatologi, radiologi şi anatomo-patologi (după caz).*

***b. Progresivitatea fibrozei*** *poate fi evidenţiată pe unul din următoarele:*

*• pe HRCT - progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3 - 24 luni însoţită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF >/= 5% din valoarea prezisă;* ***SAU***

*• scăderea CVF cu >/= 10% din valoarea prezisă în ultimele 3 - 24 de luni;* ***SAU***

*• scăderea CVF >/= 5% din valoarea prezisă şi agravarea simptomelor în ultimele 3 - 24 luni;* ***SAU***

*• scăderea factorului de transfer cu >/= 15% în ultimele 3 - 24 de luni;* ***SAU***

*• testul de mers 6 minute cu scăderea distanţei parcurse cu > 50 metri în ultimele 3 - 24 luni* ***SAU*** *desaturarea semnificativă (cel puţin 4%).*

*Evaluarea progresivităţii PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. În cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstiţiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.*

***B. Pneumopatie interstiţială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)***

***Diagnostic.*** *La pacienţii cu sclerodermie diagnosticaţi de medicul reumatolog având în vedere criteriile de clasificare EULAR/ACR (2013), este necesar screening-ul afectării pulmonare interstiţiale prin monitorizarea simptomelor, examen HRCT toracic şi explorări funcţionale complexe (spirometrie şi măsurarea DLCO). Examenul HRCT poate identifica modificări interstiţiale pulmonare semnificative şi la pacienţi fără simptome respiratorii şi cu parametri funcţionali în limite normale. De aceea, screening-ul afectării pulmonare interstiţiale include evaluarea clinică, explorarea funcţională respiratorie complexă şi examenul HRCT toracic.*

*Diagnosticul de PID-SSc se bazează pe următoarele elemente:*

*- Modificări HRCT pulmonare interstiţiale difuze constând în diverse elemente:*

*• opacităţi de tip reticular, bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune cu sau fără leziuni de "fagure de miere"* ***sau***

*• opacităţi de tip "geam mat"/condensare alveolară cu opacităţi de tip reticular şi bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune suparaadăugate*

*- Simptome respiratorii: pot fi prezente dispnee de efort, tuse seacă. Pacienţii pot prezenta modificări HRCT de PID-SSc şi în absenţa simptomelor respiratorii; de asemenea tusea în sclerodermie poate avea şi cauze diferite (ex. boala de reflux)*

*- Auscultaţie pulmonară: se pot ausculta raluri crepitante fine bazal bilateral la sfârşitul inspirului, deşi auscultaţia poate fi normală*

*- Probele funcţionale ventilatorii: se poate observa sindrom restrictiv cu reducerea capacităţii vitale forţate (CVF) şi a capacităţii pulmonare totale (CPT) faţă de limita inferioară a normalului, şi alterarea difuziunii alveolo-capilare cu reducerea DLCO faţă de limita inferioară a normalului. Pacienţii pot prezenta modificări HRCT şi simptome respiratorii chiar cu menţinerea unei spirometrii normale. De asemenea, alterarea DLCO poate fi cauzată şi de modificările vasculare pulmonare din sclerodermie.*

*- Elemente suplimentare: testul de mers 6 minute poate arăta o scădere a toleranţei la efort şi poate cuantifica scăderea saturaţiei în oxigen (SaO2) şi apariţia dispneei la efort şi permite monitorizarea pacientului.*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***A. Pneumopatii interstiţiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)***

***1. Criterii de includere în tratamentul*** *cu nintedanib (criteriul d. se aplică după caz):*

*a. Adult (> 18 ani);*

*b. Diagnostic de pneumopatie interstiţială difuză - fenotip fibrozant progresiv;*

*c. Obiectivarea progresivităţii fibrozei;*

*d. Răspunsul insuficient la tratamentul de primă linie (dacă acesta există sau este aplicabil), de exemplu:*

*- tratamentul cortizonic (singur sau în asociere cu imunosupresoare) în sarcoidoză;*

*- evitarea expunerii la agentul etiologic şi tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;*

*- tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstiţială pulmonară.*

***2. Criterii de excludere:***

*a. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia*

*b. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.*

*c. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)*

*d. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă*

*e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină*

***B. Pneumopatia interstiţială difuză asociată sclerodermiei - (PID-SSc)***

*Pacienţii cu sclerodermie la care examenul HRCT evidenţiază modificări de tip interstiţial pot beneficia de tratament dedicat afectării pulmonare (cu nintedanibum asociat sau nu cu alte mijloace terapeutice - micofenolat mofetil, ciclofosfamida, tocilizumab) în următoarele situaţii (tratament de primă linie):*

*a. Pacienţi cu PID-SSc sever de la data identificării afectării pulmonare (una din):*

*• Pacienţi cu extensie moderată sau severă a leziunilor pe HRCT*

*• Pacienţi care prezentau simptome respiratorii sau alterare a parametrilor funcţionali ventilatori cu minim 6 luni anterior datei examenului HRCT care evidenţiază anomalii interstiţiale pulmonare*

*b. Pacienţi cu PID-SSc uşor dar cu risc de progresie*

*• Pacienţi cu modificări imagistice limitate, dar care asociază unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:*

*- Vârsta peste 60 de ani*

*- Sex masculin*

*- Formă cutanată difuză recentă*

*- Ac anti SCL70 pozitivi*

*- Sindrom biologic inflamator asociat*

*Pentru pacienţii cu leziuni limitate pe HRCT şi care nu au factori de risc de progresie, este necesară monitorizarea evoluţiei clinice respiratorii, funcţionale şi imagistice la 6 - 12 luni, pentru a surprinde progresia fibrozei pulmonare (vezi Progresivitatea fibrozei la PID-FFP), caz în care au indicaţie de tratament cu nintedanib.*

*Decizia de iniţiere a tratamentului şi alegerea tratamentului de primă linie pentru PID-SSc (nintedanib, micofenolat mofetil, ciclofosfamidă, tocilizumab etc.) se va face prin colaborare între medicul reumatolog şi pneumolog. Nintedanib poate fi asociat cu un medicament imunosupresor.*

***1. Criterii de includere în tratamentul*** *cu nintedanib:*

*a. Adult (> 18 ani);*

*b. Diagnostic de PID asociat sclerodermiei;*

*c. Una din:*

*• PID-SSc sever de la data identificării*

*• PID-SSc uşor cu risc de progresie Pacienţi cu PID-SSc cu semne de progresivitate a fibrozei*

***2. Criterii de excludere:***

*a. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia*

*b. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.*

*c. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)*

*d. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă*

*e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină*

***III. Tratamentul*** *cu nintedanibum:*

***Doze:*** *Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la iniţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie mestecate sau zdrobite.*

*Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.*

***Durata tratamentului:*** *Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.*

***Efecte secundare.*** *Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări.*

***IV. Contraindicaţii:***

*• Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienţi, arahide sau soia;*

*• Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);*

*• Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);*

*• Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic;*

*• Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale;*

*• Accident vascular cerebral recent;*

*• Ischemie miocardică acută (dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea);*

*• Perforaţia gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*• Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung;*

*• Se opreşte tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;*

*• Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.*

***Tratamentul cu nintedanibum*** *poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.*

***VI. Monitorizarea tratamentului.***

*Este obligaţia medicului curant. Ea constă în:*

*• Evaluare clinică şi biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;*

*• Evaluare funcţională respiratorie la 3 - 6 luni (minim spirometrie şi DLco);*

*• Evaluare imagistică - cel puţin o dată la 2 ani prin examen HRCT.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Oprirea tratamentului cu nintedanibum:*

*• Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.*

*• Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.*

*• Refuzul pacientului de a efectua investigaţiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul va fi iniţiat, continuat şi monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie şi reumatologie.*

***Modalităţi de prescriere:***

*Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:*

*1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere);*

*2. Raportul HRCT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie;*

*3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);*

*4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco);*

*5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;*

*6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (anexa nr. 1)\*;*

*7. Fişa pacientului cu PID-FFP (anexa nr. 2).*

*\* Consimţământul informat este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.*

**#M16**

ANEXA 1

***CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIŢIALĂ DIFUZĂ - FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV SAU CU PNEUMOPATIE INTERSTIŢIALĂ DIFUZĂ ASOCIATĂ SCLERODERMIEI***

*Subsemnatul/Subsemnata .................................... CNP ..................................*

*Domiciliat/ă în localitatea ............................................, Str. .................................., nr. ....., bl. ....., sc. ....., et. ....., ap. ....., sector/judeţ ................................., telefon ..........................., având diagnosticul de ........................................ declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.*

*Aţi fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu* ***pneumopatie interstiţială difuză - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)****. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroşarea/cicatrizarea ţesutului pulmonar. Această îngroşare cuprinde pereţii alveolelor, ceea ce îngreunează intrarea oxigenului în sânge. Oxigenul insuficient şi plămânul modificat duc la respiraţie grea (la început mai ales la efort) şi tuse seacă.*

*Această boală are nevoie de multe teste pentru a obţine un diagnostic corect şi necesită urmărire permanentă. Cele mai importante investigaţii sunt: computerul tomograf cu înaltă rezoluţie, explorarea funcţională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), gazometria, testul de mers 6 minute, bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar şi chiar biopsia pulmonară (aceste investigaţii variază de la caz la caz).*

*Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluţie unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alţii cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Sunt lucruri pe care le poţi face pentru a menţine starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică şi antiSARS-CoV2, menţinerea unei greutăţi adecvate, urmărirea saturaţiei sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget şi măsoară saturaţia oxigenului care ar trebui să fie peste 90%). Dacă această saturaţie scade la valori la care medicul dumneavoastră consideră necesar, se poate suplimenta nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever şi poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.*

*Medicamentul despre care discutăm în acest consimţământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa declinul bolii şi prelungi viaţa.*

*Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoaşteţi riscurile şi beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoştinţă de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de "consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză". Citiţi cu atenţie informaţiile şi discutaţi-le cu oricine doriţi. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveţi întrebări, adresaţi-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate. Odată ce veţi fi informat despre riscurile şi beneficiile acestui tratament şi despre analizele şi controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veţi fi rugat să semnaţi acest formular de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză pentru a vă putea include în program. Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteţi urma acest tratament dacă doriţi sau puteţi să refuzaţi dacă nu doriţi. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteţi opri tratamentul şi activităţile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeţi să nu urmaţi acest tratament puteţi discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obişnuită sau despre alte tratamente pentru* ***PID-FFP****.*

***Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestaţi orice simptome neobişnuite, vă rugăm să vă adresaţi medicului pneumolog sau asistentei specializate.***

*Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoaşteţi. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care aţi putea opri tratamentul. În acest caz, veţi fi informat cu privire la orice date noi. Puteţi decide, apoi, dacă doriţi să luaţi în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeţi tratamentul:*

*• Tratamentul nu este eficient*

*• Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră*

*• Nu respectaţi instrucţiunile*

*• Rămâneţi însărcinată*

*• Programul este anulat*

*Dacă hotărâţi să opriţi tratamentul şi controalele necesare, trebuie să comunicaţi acest lucru medicului pneumolog.*

*Tratamentul prescris prin acest program se numeşte Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentul este Ofev. Este o capsulă gelatinoasă, moale, de culoarea piersicii cea de 100 mg şi de culoare maro cea de 150 mg. Fiecare capsulă poate conţine 100 mg şi respectiv 150 mg de nintedanib. Tratamentul acesta trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti pneumologi sau reumatologi. Trebuie să luaţi acest tratament conform instrucţiunilor şi nu trebuie folosit la nimic altceva.*

*Doza zilnică este de 150 mg de două ori pe zi. Dacă această doză nu este tolerată, se recomandă 100 mg de două ori pe zi. Nintedanibul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacţii adverse, dozele pot fi ajustate sau oprite temporar până la dispariţia reacţiei. Dacă tratamentul cu 100 mg de două ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se opreşte. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie mestecate sau zdrobite.*

*Se contraindică acest medicament dacă aveţi hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.*

*Reacţii adverse posibile:*

*•* ***Reacţii gastro-intestinale:*** *greaţă, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicaţiei împreună cu alimentaţia. Personalul medical trebuie anunţat pentru scăderea dozelor sau oprirea momentană a medicaţiei şi reintroducerea ei după dispariţia simptomelor.*

*•* ***Afectarea funcţiei ficatului:*** *în cazul creşterii valorilor enzimelor de citoliză hepatică (TGO, TGP), fosfataza alcalină, gama glutamiltransferaza cu sau fără creşterea valorii bilirubinei, trebuie anunţat medicul curant şi acesta va lua decizia ajustării/opririi tratamentului conform recomandărilor. Dacă aveţi insuficienţă hepatică doza poate fi redusă sau nu poate fi luat deloc acest medicament, în funcţie de decizia medicului. Datorită acestei posibile reacţii adverse sunt necesare analize ale funcţiei hepatice înainte de începerea tratamentului şi ulterior periodic.*

*•* ***Hemoragia:*** *administrarea acestui medicament se poate asocia cu un risc crescut de hemoragie. Trebuie să anunţaţi medicul înainte de începerea tratamentului dacă luaţi medicamente anticoagulante (pentru "subţierea sângelui").*

*•* ***Evenimente tromboembolice arteriale:*** *Se impune prudenţă la administrarea medicamentului dacă aveţi risc cardiovascular crescut. Se poate chiar întrerupe tratamentul dacă apar semne şi simptome de ischemie miocardică acută: durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului, braţului, bătăi rapide ale inimii, respiraţie dificilă, greaţă, vărsături.*

*•* ***Tromboembolie venoasă:*** *din cauza mecanismului de acţiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut. Anunţaţi medicul dacă aveţi durere, umflare, înroşire, senzaţie de căldură la nivelul unui membru.*

*•* ***Perforaţii gastro-intestinale:*** *din cauza mecanismului de acţiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut de perforaţie gastro-intestinală. Anunţaţi medicul dacă aţi avut o intervenţie chirurgicală recentă în zona abdominală, medicamentul trebuie administrat la peste o lună. De asemenea trebuia anunţat medicul în caz de durere severă la nivelul abdomenului, febră, vărsături, rigiditate abdominală.*

*•* ***Hipertensiune arterială:*** *deoarece acest medicament poate creşte tensiunea arterială, se recomandă măsurarea tensiunii arteriale periodic. De asemenea se impune prudenţă dacă aveţi intervalul QTc prelungit.*

*•* ***Complicaţii ale vindecării plăgilor:*** *din cauza mecanismului de acţiune al medicamentului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.*

*•* ***Reacţii alergice:*** *anunţaţi medicul dacă aveţi alergie cunoscută la soia sau arahide.*

***Alte atenţionări:***

*- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteţi femeie la vârsta fertilă, trebuie să evitaţi să rămâneţi însărcinată pe perioada tratamentului prin măsuri contraceptive adecvate (inclusiv metode contraceptive de barieră, deoarece nu a fost investigat efectul nintedanibului asupra eficacităţii contraceptivelor orale);*

*- Are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudenţă;*

*- Ar putea produce trombocitopenie;*

*- Poate interacţiona cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunţat medicul în cazul administrării altor medicamente.*

***Monitorizarea tratamentului se va efectua:***

*- Examen clinic şi analize de sânge periodic conform indicaţiilor;*

*- Probe funcţionale respiratorii la interval de 3 - 6 luni;*

*- Computer tomograf de înaltă rezoluţie cel puţin o dată la 2 ani.*

*Am fost informat asupra importanţei şi consecinţelor administrării acestei terapii.*

*Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.*

*Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament şi cu toate examenele clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.*

*Declar că sunt de acord să urmez instrucţiunile medicului, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.*

*Mă oblig să anunţ medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta (ex. ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc.).*

*Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.*

*Medicul specialist care a recomandat tratamentul:*

*...................................................................*

*Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului*

*...................................................................*

*Va rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:*

*1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?*

*DA/NU*

*2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?*

*DA/NU*

*3. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament?*

*DA/NU*

*4. Aţi înţeles că reacţiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greaţa, vărsăturile, diareea, oboseala, anorexia, durerile abdominale, fenomenele trombocite) pot avea consecinţe asupra sănătăţii dumneavoastră şi pot impune oprirea tratamentului?*

*DA/NU*

*În cazul în care aveţi reacţii adverse puteţi suna la medicul curant Dr. .......................................... Tel. ................................. sau la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România*

*Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, Bucureşti, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00; 021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97 Email: adr@anm.ro*

*Nume şi prenume pacient ....................... Data ............*

*Semnătură pacient .................................................*

*Nume şi prenume medic ......................... Data ............*

*Semnătură medic ...................................................*

**#M16**

ANEXA 2

***Fişa Pacientului cu Pneumopatie Interstiţială Difuză - Fenotip Fibrozant Progresiv***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Nume Pacient Vârsta: ani*** *|*

*|* ***CNP******\_ \_*** *|*

*|* ***Adresa |\_| Urban |\_| Rural*** *|*

*| |*

*|* ***Telefon*** *|*

*|* ***Medic curant*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***DIAGNOSTIC:*** *|*

*| |*

*| |*

*|* ***Data diagnostic: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*** *|*

*| \_ \_ |*

*|* ***Deces? |\_| Nu |\_| Da Data deces: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Date clinice:*** *G = \_\_\_\_ Kg T = \_\_\_\_ cm IMC = \_\_\_\_*

*Debutul simptomelor (luni anterior): \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Dispnee de |\_| nu |\_| da mMRC = | Hipocratism |\_| nu |\_| da |*

*| efort | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Tuse |\_| nu |\_| da | Raluri in |\_| nu |\_| da |*

*| | velcro |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Febră |\_| nu |\_| da | Miopatie |\_| nu |\_| da |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Dureri |\_| nu |\_| da | Poliartralgii |\_| nu |\_| da |*

*| toracice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Wheezing |\_| nu |\_| da | Deformări |\_| nu |\_| da |*

*| | articulare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Fatigabilitate |\_| nu |\_| da | Sdr. Raynaud |\_| nu |\_| da |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Anxietate |\_| nu |\_| da | Eritem nodos |\_| nu |\_| da |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | \_ \_ |*

*| Modificări ORL |\_| nu |\_| da | Modificări |\_| nu |\_| da |*

*| | cutanate |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ | |*

*| Tulburări de |\_| nu |\_| da | |*

*| vedere | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_ |*

*|* ***Antecedente familiale?*** *|\_| Nu |\_| Da: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*1*

***Istoric fumat/noxe respiratorii/medicaţie***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Istoric fumat*** *|*

*| \_ \_ \_ |*

*| |\_| Niciodată |\_| Fumător activ |\_| Ex-fumător \_\_\_\_\_ pachete-an |*

*| |*

*| data start data stop |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*| \_ \_ |*

*|* ***Noxe respiratorii*** *|\_| Nu |\_| Da: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Durata: \_\_\_\_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Medicamente folosite pe termen lung:*** *|*

*| |*

*| |*

*| |*

*|* ***Medicaţie cu potenţial toxic pulmonar?*** *amiodarona, busulfan, |*

*| ciclofosfamida, metotrexat, IEC, aspirina, sărurile de aur, |*

*| penicilamina, nitrofurantoin, sulfasalazina, statine, droguri ... |*

*| \_ \_ |*

*|* ***(http://www.pneumotox.com)*** *|\_| Nu |\_| Da |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Pneumoalergeni***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Profesia*** *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* ***HOBBY:*** *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| \_ \_ |*

*|* ***Locuinţa*** *(în care au apărut simptomele): |\_| mucegai, |\_| inundaţii,|*

*| \_ \_ \_ |*

*| |\_| seră de flori, |\_| baie cu cadă, |\_| perdea de duş, |*

*| \_ \_ \_ |*

*| |\_| aer condiţionat, |\_| nebulizator, |\_| pisică, |*

*| \_ |*

*| |\_| perne/pilote cu puf |*

*| |*

*|* ***Păsări:*** *sunteţi crescător \_\_\_\_\_\_\_, aveţi contact ocazional \_\_\_\_\_\_\_, |*

*| aţi observat simptome în contact cu păsările sau curând după? \_\_\_\_\_ |*

*| (porumbei, canari, papagali, găini, raţe, curcani etc.) |*

*| |*

*|* ***PROFESIUNE:*** *textile \_\_\_\_\_\_, fân \_\_\_\_\_\_, fabricarea brânzei \_\_\_\_\_\_, |*

*| crescător păsări \_\_\_\_\_\_, crescător animale \_\_\_\_\_\_, |*

*| pielărie/tăbăcărie \_\_\_\_\_\_, ciupercărie \_\_\_\_\_\_, sticlărie \_\_\_\_\_\_, |*

*| grădinărit cu insecticide/pesticide \_\_\_\_\_\_, curăţenie \_\_\_\_\_\_, |*

*| prelucrarea lemnului \_\_\_\_\_\_, bibliotecă sau arhivă \_\_\_\_\_\_ |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Machine operator's lung, |\_| culegător de ciuperci, |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| enzyme/detergent, |\_| lucrător în malţ, |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| vinificaţie (mucegai de struguri), |\_| şoareci de laborator, |*

*| \_ \_ \_ \_ |*

*| |\_| scoici. Ocazional: |\_| balneoterapie, |\_| saună, |\_| compost |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Serologie pneumonite (Alergeni IgG - Specifice) Rezultate:*** *|*

*|* ***Plămânul crescătorilor de păsări:*** *|*

*| Proteine serice, pene şi dejecţii de: | |*

*| \_ \_ \_ | |*

*| |\_| peruşi, |\_| porumbel, |\_| papagal | |*

*| \_ | |*

*| Plămânul fermierului: |\_| Micropolyspora faeni, | |*

*| \_ \_ | |*

*| |\_| Thermoactinomyces vulgaris, |\_| Aspergillus | |*

*| \_ | |*

*| fumigatus, |\_| Dermatophagoides farinae, | |*

*| \_ \_ | |*

*| |\_| Dermatophagoides pteronyssinus, |\_| Fungi | |*

*| \_ | |*

*| amestec, |\_| Cladosporium herbarum, | |*

*| \_ \_ | |*

*| |\_| Stachybotrys atra, |\_| Candida albicans, | |*

*| \_ | |*

*| |\_| Alternaria alternata | |*

*| | |*

*|* ***Alţi alergeni:*** *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*2*

***Laborator***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***VSH:*** *\_\_\_\_\_* ***PCR:*** *\_\_\_\_\_* ***HLG:*** *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|* ***Creatinina:*** *\_\_\_\_\_\_* ***Alte:*** *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Markeri Imunologici*** *efectuat Rezultate |*

*| \_ |*

*| ACS |\_| |*

*| \_ |*

*| Receptor solubil IL2 |\_| |*

*| (Sarcoidoza) \_ |*

*| Ac anti MB glomerulară |\_| |*

*| (Goodpasture) \_ |*

*| CIC (activitate boli autoimune) |\_| |*

*| \_ |*

*| Anti GMCSF (Proteinoza alveolară) |\_| |*

*| \_ |*

*| Ac c-ANCA (Wegener) |\_| |*

*| \_ |*

*| Ac p-ANCA (Churg-Strauss, PAM) |\_| |*

*| \_ |*

*| Factor reumatoid (AR) |\_| |*

*| \_ |*

*| Ac-anti CCP (AR) |\_| |*

*| \_ |*

*| ANA depistaj (IF) |\_| |*

*| \_ |*

*| Profil ANA (Imunoblot) |\_| |*

*| \_ \_ |*

*| |\_|* ***UlnRNP/Sm:*** *(boala mixtă) |\_| Jo-l:* ***(dermatomiozita/*** *|*

*|* ***polimiozita)*** *|*

*| \_ \_ |*

*| |\_|* ***Sm:*** *(LES) |\_|* ***Centromer:*** *(CREST) |*

*| \_ \_ |*

*| |\_|* ***SS-A (Ro):*** *(Sjogren, LES) |\_|* ***PCNA:*** *(LES) |*

*| \_ \_ |*

*| |\_|* ***Ro 52*** *|\_|* ***ds DNA:*** *(LES) |*

*| \_ \_ |*

*| |\_|* ***SS-B (La):*** *(Sjogren, LES) |\_|* ***nucleozomi:*** *(LES) |*

*| \_ \_ |*

*| |\_|* ***Scl-70:*** *(Sclerodermie) |\_|* ***histone:*** *(LES indus |*

*| medicamentos) |*

*| \_ \_ |*

*| |\_|* ***PM/Scl: (Sclerodermie-*** *|\_|* ***proteina P-ribozomală:*** *(LES) |*

*|* ***Polimiozita/Dermatomiozita)*** *\_ |*

*| |\_|* ***AMA-M2*** *|*

*| |*

*| Profil Miozita \_ |*

*| (polimiozita/dermatomiozita/ |\_| |*

*| sindrom antisintetaza |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*3*

***Explorări funcţionale***

***SaO2, Spirometrie***

*Data efectuării SaO2 CVF VEMS VEMS/CVF*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_ L \_\_\_\_\_% | \_\_\_\_\_\_% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***DLCO Pletismografie***

*Data efectuării DLCO CPT VR Data efectuării CPT VR CRF*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%| | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%| | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%| | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%| | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%| | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%| | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%| | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | \_\_%| \_\_%| \_\_%|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

***6MWT***

*Data efectuării DISTANŢA SaO2 Dispnee Fatigabilitate*

*iniţial → BORG BORG*

*final iniţial → iniţial →*

*final final*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_| \_\_\_ m \_\_\_% | \_\_\_% → \_\_\_% | \_\_\_ → \_\_\_ | \_\_\_\_ → \_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_| \_\_\_ m \_\_\_% | \_\_\_% → \_\_\_% | \_\_\_ → \_\_\_ | \_\_\_\_ → \_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_| \_\_\_ m \_\_\_% | \_\_\_% → \_\_\_% | \_\_\_ → \_\_\_ | \_\_\_\_ → \_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_| \_\_\_ m \_\_\_% | \_\_\_% → \_\_\_% | \_\_\_ → \_\_\_ | \_\_\_\_ → \_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_| \_\_\_ m \_\_\_% | \_\_\_% → \_\_\_% | \_\_\_ → \_\_\_ | \_\_\_\_ → \_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_| \_\_\_ m \_\_\_% | \_\_\_% → \_\_\_% | \_\_\_ → \_\_\_ | \_\_\_\_ → \_\_\_\_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*4*

***Radiografie Torace*** *Data efectuării: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_ \_ |*

*| |\_| Opacităţi reticulare |\_| Macronoduli |\_| Pleurezie |*

*| \_ bilateral \_ \_ |*

*| |\_| Procese de condensare |\_| Micronoduli |\_| Pneumotorax |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Geam mat |\_| Adenopatii hilare |*

*| |*

*| Distribuţie/Localizare: |*

*| |*

*| |*

*| Observaţii: |*

*| |*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***CT Torace*** *Data efectuării: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*\_ \_*

*HRCT? |\_| da (secţiuni sub 2 mm) |\_| nu*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Pattern| \_ |*

*| HRCT | |\_| UIP da/nu - anomalii de tip reticular |*

*| | da/nu - fagure de miere ± bronşiectazii|*

*| | de tracţiune |*

*| | da/nu - distribuţie predominant |*

*| | subpleurală şi bazală |*

*| | da/nu - absenţa caracteristicilor non |*

*| | UIP |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | \_ |*

*| | |\_| UIP posibil da/nu - anomalii de tip reticular |*

*| | da/nu - distribuţie predominant |*

*| | subpleurală şi bazală |*

*| | da/nu - absenţa caracteristicilor non |*

*| | UIP |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | \_ |*

*| | |\_| Non-UIP da/nu - distribuţie predominant în |*

*| | zonele pulmonare mijlocii sau |*

*| | superioare) |*

*| | da/nu - distribuţie predominant |*

*| | peribronhovasculară |*

*| | da/nu - anomalii ground-glass extensive|*

*| | (> anomaliile reticulare) |*

*| | da/nu - micronoduli diseminaţi |*

*| | (predominant în lobii |*

*| | superiori) |*

*| | da/nu - chiste individuale (multiple, |*

*| | la distanţă de zonele de fagure|*

*| | de miere) |*

*| | da/nu - aspect difuz mozaicat/air |*

*| | trapping (bilateral, > de 3 |*

*| | lobi) |*

*| | da/nu - procese de condensare (segmente|*

*| | sau lobi) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | \_ \_ \_ \_ \_ |*

*| | |\_| NSIP (|\_| celular/|\_| fibrotic) |\_| DIP |\_| RB |*

*| | \_ \_ \_ |*

*| | |\_| OP |\_| DAD |\_| LIP |*

*| | \_ \_ \_ |*

*| | |\_| Boala multichistică |\_| Crazy Paving |\_| Mozaic |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Adenopatii mediastinale |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | \_ |*

*| | |\_| Alt pattern Descriere: |*

*| | |*

*| | |*

*| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*5*

***Lavaj bronhiolo-alveolar*** *Data efectuării: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Volum instilat \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Volum recuperat \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| Nr. Celule \_\_\_ x 106, Macrofage \_\_%, Limfocite \_\_%, Eozinofile \_\_%,|*

*| Neutrofile \_\_\_\_\_\_%, Siderofage \_\_\_\_\_\_%, CD4/CD8 \_\_\_\_\_\_\_ CD1 \_\_\_\_\_\_\_ |*

*| Alte: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| \_ \_ \_ \_ \_ |*

*| Scor GOLDE: |\_| 0 |\_| 1 |\_| 2 |\_| 3 |\_| 4 |*

*| |*

*|* ***Concluzii:*** *|*

*| |*

*| |*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Biopsie***

*\_ \_ \_ \_*

*|\_|* ***neefectuată:*** *|\_| refuzul |\_| boală foarte |\_| comorbidităţi*

*pacientului severă*

*\_ \_*

*|\_| boală uşoară/stabilă |\_| nu este necesară*

*(nu justifică biopsia) (diagnostic evident)*

*\_*

*|\_| alt motiv: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\_*

*|\_| efectuată: Data efectuării: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_ \_ \_ |*

*| |\_|* ***TRANSBRONŞICĂ:*** *|\_| PULMONARĂ |\_| ADENOPATIE |\_| EBUS |*

*| \_ |*

*| |\_|* ***CRIOBIOPSIE*** *|*

*| \_ |*

*| |\_|* ***MEDIASTINOSCOPIE*** *|*

*| \_ |*

*| |\_|* ***BIOPSIE PULMONARĂ CHIRURGICALĂ*** *|*

*| |*

*|* ***HISTOLOGIE:*** *|*

*| |*

*| |*

*| |*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*6*

***Evaluare HTP***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |*

*| Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ PSAP = \_\_ mmHg |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Ecocardiografic/|\_| Cateterism |*

*| |*

*| Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ PSAP = \_\_ mmHg |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Ecocardiografic/|\_| Cateterism |*

*| |*

*| Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ PSAP = \_\_ mmHg |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Ecocardiografic/|\_| Cateterism |*

*| |*

*| Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ PSAP = \_\_ mmHg |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Ecocardiografic/|\_| Cateterism |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Comorbidităţi/Complicaţii/Exacerbări***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Diagnostic data diagnostic tratament/management*** *|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*7*

***EVALUARE MULTIDISCIPLINARĂ Data evaluare: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:*** *|*

*| |*

*| |*

*|* ***Gradul de confidenţă:*** *|*

*| |*

*|* ***Diagnostice diferenţiale:*** *|*

*| |*

*| |*

*| \_ |*

*|* ***Comportamentul clinic al bolii:*** *|\_| Reversibilă, autolimitantă |*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Reversibilă cu risc de progresie |\_| Stabilă cu afectare |*

*| \_ |*

*| reziduală |\_| Progresivă, ireversibilă cu potenţial pentru |*

*| \_ |*

*| stabilizare |\_| Progresivă, ireversibilă sub tratament |*

*| |*

*|* ***Recomandări:*** *|*

*|* ***Investigaţii suplimentare:*** *|*

*|* ***Monitorizare:*** *|*

*|* ***Tratament:*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tratament PID***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_ |*

*| OLD |\_| Nu/|\_| Da data start \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ durata (h/zi) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| \_ \_ |*

*|* ***Reabilitare*** *|\_| Nu/|\_| Da data start data stop |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*8*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Propunere transplant? Includerea pacientului pe lista de aşteptare:****|*

*| \_ \_ |*

*| |\_| Nu |\_| Evidenţe imagistice sau histopatologice |*

*| \_ de UIP şi unul dintre următoarele |*

*| |\_| Da criterii: |*

*| \_ |*

*| |\_| DLco < 39% din prezis |*

*| \_ |*

*| |\_| ↓ CVF > 10% în ultimele 6 luni |*

*| \_ |*

*| |\_| Desaturare sub 88% la 6 MWT |*

*| \_ |*

*| |\_| HRCT honeycombing > 50% din |*

*| parenchimul pulmonar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Medicaţie recomandată (doză, reacţii adverse) Evoluţie***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*9*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |*

*| \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Ameliorare |*

*| | \_ |*

*| | |\_| Staţionar |*

*| | \_ |*

*| Programare control \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | |\_| Agravare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*10*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB***

***I. Indicaţia terapeutică:***

*Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutaţie FLT3*

***II. Criterii de includere:***

*Pacienţii adulţi cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutaţie FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienţii cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutaţii a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]).*

*Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienţii în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).*

***III. Contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

*- Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh),*

***IV. Tratament*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):*

*Tratamentul cu Gilteritinib trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea terapiilor anticanceroase şi se administrează în monoterapie.*

*Doze*

*Doza iniţială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.*

*În absenţa unui răspuns [pacientul nu a obţinut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.*

*Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obţine beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puţin 6 luni, pentru a permite obţinerea unui răspuns clinic.*

*Recomandările privind întreruperea, reducerea şi încetarea dozei de Gilteritinib la pacienţii cu LMA refractară sau recidivantă:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Criterii | Doza de Gilteritinib |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sindrom de diferenţiere | • Dacă se suspectează apariţia |*

*| | sindromului de diferenţiere, administraţi|*

*| | corticosteroizi şi iniţiaţi monitorizare |*

*| | hemodinamică. |*

*| | • Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib|*

*| | dacă semnele şi/sau simptomele severe |*

*| | persistă mai mult de 48 de ore de la |*

*| | iniţierea tratamentului cu |*

*| | corticosteroizi. |*

*| | • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la |*

*| | aceeaşi doză atunci când semnele şi |*

*| | simptomele se ameliorează până la gradul |*

*| | 2\*a) sau un grad inferior. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sindrom de encefalopatie | • Opriţi tratamentul cu gilteritinib. |*

*| posterioară reversibilă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Interval QTcF > 500 msec | • Întrerupeţi tratamentul cu |*

*| | gilteritinib. |*

*| | • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la |*

*| | doză redusă (80 mg sau 120 mg\*b) |*

*| | atunci când intervalul QTcF revine până |*

*| | în 30 msec faţă de nivelul de referinţă |*

*| | sau </= 480 msec. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Interval QTcF crescut cu | • Confirmaţi cu ECG în ziua 9. |*

*| > 30 msec la ECG în ziua | • Dacă este confirmat, luaţi în |*

*| 8 a ciclului 1 | considerare reducerea dozei la 80 mg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Pancreatită | • Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib|*

*| | până la remedierea pancreatitei. |*

*| | • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la |*

*| | doză redusă (80 mg sau 120 mg\*b). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte efecte de toxicitate| • Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib|*

*| de gradul 3\*a) sau mai | până la soluţionarea toxicităţii sau |*

*| ridicat, care se | ameliorarea acesteia până la gradul 1\*a).|*

*| consideră asociate | • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la |*

*| tratamentului. | doză redusă (80 mg sau 120 mg\*b). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Planificarea TCSH. | • Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib|*

*| | cu o săptămână înaintea administrării |*

*| | regimului de condiţionare pentru TCSH. |*

*| | • Tratamentul poate fi reluat la 30 de |*

*| | zile după TCSH, dacă transplantarea a |*

*| | avut succes, pacientul nu a avut boală |*

*| | acută grefă contra gazdă de gradul >/= 2 |*

*| | şi a fost în RCc.\*c) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Gradul 1 este uşor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viaţa în pericol.*

*\*b) Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.*

*\*c) RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obţinut cu excepţia recuperării incomplete a trombocitelor (< 100 x 109/L)] şi RCi (a obţinut toate criteriile pentru RC cu excepţia recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală < 1 x 109/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).*

*Nota:*

*Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obişnuită, trebuie să administraţi doza cât mai curând posibil în aceeaşi zi şi trebuie să reveniţi la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienţilor nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.*

***V. Monitorizarea tratamentului şi Precauţii:***

*- Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de iniţierea tratamentului, în ziua 15 şi lunar pe tot parcursul tratamentului.*

*- Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înaintea iniţierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 şi 15 ale ciclului 1 şi înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienţii care au QTcF > 500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor şi riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare şi înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.*

*- Dacă se suspectează apariţia sindromului de diferenţiere, trebuie iniţiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remedierea simptomelor. Dacă semnele şi/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la iniţierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele şi simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remedierea simptomelor şi trebuie administrat cel puţin 3 zile. Simptomele sindromului de diferenţiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.*

*- Dacă se suspectează apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienţii care dezvoltă SEPR.*

*- Pacienţii care dezvoltă semne şi simptome ce sugerează apariţia pancreatitei trebuie evaluaţi şi monitorizaţi. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt şi poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele şi simptomele de pancreatită au fost remediate*

*- Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populaţie.*

*- Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib şi, în consecinţă, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauţia la prescrierea concomitentă a gilteritinib şi a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp şi/sau proteinei de rezistenţă la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol şi claritromicină), deoarece acestea pot creşte expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp şi/sau BCRP. În situaţiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.*

*- Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ţintesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepţia cazului în care această combinaţie este considerată esenţială pentru îngrijirea pacientului.*

*- La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu şapte zile înainte de iniţierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepţie (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului şi timp de 6 luni după tratament. Nu se ştie dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficienţa contraceptivelor hormonale şi, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepţie cu barieră. Bărbaţii cu potenţial de reproducere trebuie sfătuiţi să utilizeze metode eficiente de contracepţie pe parcursul tratamentului şi timp de cel puţin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib şi timp de cel puţin două luni după ultima doză.*

***VI. Prescriptori:*** *tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicii în specialitatea hematologie sau oncologie medicală.*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM***

***Introducere***

*Sindroamele de microangiopatie trombotică (MAT) reunesc un spectru larg de afecţiuni cu manifestări clinice şi histologice comune. Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.*

*Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activităţii căii alterne a cascadei complementului, este o afecţiune genetică rară, cronică, caracterizată prin injurie endotelială severă şi tromboză microvasculară, la nivel capilar şi arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică şi injurie de organ. Deşi afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).*

*În aproximativ 60 - 70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutaţii ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine. Identificarea anomaliei genetice subiacente are importanţă diagnostică şi prognostică (permiţând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului şi riscul de recădere post-transplant renal) (****Tabel 1****).*

***Tabel 1. Anomaliile genetice şi prognosticul pacienţilor cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Proteina | Frecvenţa | Rata de | Rata de | Riscul de |***

***| afectată | (%) | remisiune cu| deces | recădere |***

***| | | plasmafereză| sau BCR | posttransplant |***

***| | | (%) | stadiul | renal (%) |***

***| | | | final la| |***

***| | | | 5 şi 10 | |***

***| | | | ani (%) | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***Factor H*** *| 20 - 30 | 60 | 70 - 80 | 80 - 90 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Proteina CFHR*** *| 6 | 70 - 80 | 30 - 40 | 20 |*

*|* ***1/3*** *| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***MCP*** *| 10 - 15 | Fără | < 20 | 15 - 20 |*

*| | | indicaţie de| | |*

*| | | plasmafereză| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Factor I*** *| 4 - 10 | 30 - 40 | 60 - 70 | 70 - 80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Factor B*** *| 1 - 2 | 30 | 70 | 1 caz raportat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***C3*** *| 5 - 10 | 40 - 50 | 6 | 40 - 50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Trombomodulina*** *| 5 | 60 | 60 | 1 caz raportat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Adaptat după Noris et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009*

*Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.*

*Prognosticul pacienţilor cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60 - 70% dintre pacienţii cu mutaţia genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceştia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienţii cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46, o proteină ataşată suprafeţelor celulare) obţin o remisiune clinică fără plasmafereză şi prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală. În plus, mortalitatea acestor pacienţilor\*) cu SHUa este de aproximativ 2 - 4% în rândul populaţiei adulte şi de 8 - 14% în rândul populaţiei pediatrice.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "mortalitatea acestor pacienţilor" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 92 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 bis din 11 martie 2022.*

**#M4**

*Deşi în ultimele trei decenii, terapia cu plasmă (plasmafereza sau administrarea de plasmă proaspătă congelată-PPI) a reprezentat prima linie de tratament în această afecţiune, variabilitatea răspunsului la tratament, prognosticul sever al acestor pacienţi şi rata mare de complicaţii au impus identificarea unor ţinte terapeutice specifice. În anul 2011, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat Eculizumab pentru tratamentul SHUa mediat de defecte ale activităţii cascadei complementului.*

***Eculizumab-Molecula***

*Eculizumab-ul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4k, ce conţine o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanţuri grele şi uşoare umane. Eculizumab este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a şi C5b şi prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).*

*La pacienţii cu SHUa, activitatea farmacodinamică a eculizumab-ului se corelează direct proporţional cu nivelul seric al acestuia, iar blocarea completă a activităţii cascadei complementului se produce la niveluri serice cuprinse între 50 - 100 µg/mL. Pentru un pacient de 70 kg, eculizumab-ul are un clearance de 14.6 mL/h, ce corespunde unui timp de înjumătăţire de aproximativ 12 zile. La pacienţi care efectuează plasmafereză, clearence-ul medicamentului creşte la 3660 mL/h şi timp de înjumătăţire scade la 1.26 ore. Eculizumab este metabolizat de către enzimele lizozomale din celulele sistemului reticuloendotelial.*

***I. Indicaţia terapeutică***

*Eculizumab este indicat pentru tratarea adulţilor şi copiilor cu:*

*• Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)*

***II. Criterii de eligibilitate pentru tratament***

***1. Criterii de includere***

*Pacienţi cu microangiopatie trombotică mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:*

*• Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creşterea LDH, prezenţa reticulocitozei şi a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menţionat că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).*

*• Trombocitopenie*

*• Afectare de organ*

*- Rinichi: injurie renală acută, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)*

*- Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară.*

*• Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (****Figura 1****)*

*- Dozarea activităţii proteazei ADAMTS13*

*- Excluderea cauzelor infecţioase (sindrom hemolitic uremic secundar infecţiei cu Escherichia coli (E.coli) entero-patogen (SHU-STEC)*

*- Excluderea cauzelor medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor, sepsis.*

*• Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (****Tabel 2, Figura 2****).* ***Începerea tratamentului cu Eculizumab nu trebuie să fie condiţionată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)***

*- Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 şi C4)*

*- Teste funcţionale (CH50 şi AP50)*

*- Cuantificarea produşilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.*

*- Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.*

*- Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutaţii vor fi identificate la 60 - 70% dintre pacienţi).*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Diagnosticul de*** *| |****Determinarea*** *| |* ***PTT*** *| |* ***PTT*** *|*

*|****MAT*** *| |****de urgenţă a*** *| \_|ADAMTS13|\_\_\_|Continuă PE ± |*

*|- ↓ Hb, | |****activităţii*** *| | |< 10% | |imunosupresie |*

*|trombocitelor | |****proteazei*** *| | |\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|- IRA | |****ADAMTS13*** *| | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|- ↓ | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |* ***SHU-STEC*** *|*

*|haptoglobinei | | | |Determinarea |*

*|- ↑ LDH |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |toxinei Shiga: |*

*|- reticulocitoză| | \_|coprocultură, |*

*|- confirmarea | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | |serologie. |*

*|naturii | |Tratament | | | |PCR. Tratament |*

*|microangiopatice| |suportiv | | | |conservator |*

*|a hemolizei | |(reechilibrare| | | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|(schistocite pe | |volemică, | | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|frotiul sangvin | |electrolitică,| | | |****SHU mediat de*** *|*

*|periferic) | |transfuzii de | | | |****complement*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |MER, TSFR) | | | |****Trigger:*** *|*

*|****Adult:*** *| | | |****infecţie, sarcină****|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |****plasmafereză*** *| | |\_|****Teste de*** *|*

*|****Diagnostic*** *| |****Copil:*** *| | | |****identificare a*** *|*

*|****diferenţial cu*** *| |****eculizumab de*** *| | | |****anomaliei din*** *|*

*|****CID*** *| |****primă linie*** *| | | |****cascada*** *|*

*|teste de | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | |****complementului*** *|*

*|coagulare | | | |****Eculizumab*** *|*

*|anormale | | | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | |****SHU mediat de*** *|*

*| | |****alte infecţii*** *|*

*| | |****(Strept. Pn, HIV)****|*

*| | |Culturi, |*

*| | |Serologie, |*

*| | |Viremie, |*

*| | |limfocite CD4+ |*

*| |\_|Tratament |*

*| | |suportiv + al |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_ | |infecţiei |*

*| |* ***SHU*** *|\_| |De luat în |*

*|\_|ADAMTS13| | |considerare |*

*|> 10% | | |infecţia ca |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_| | |trigger pentru un|*

*| |SHU mediat de |*

*| |complement |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |****SHU medicamentos*** *|*

*| |Identificarea |*

*| |medicamentului |*

*| |Tratament |*

*| |conservator + |*

*| |oprirea |*

*|\_|medicamentului |*

*| |Caz particular: |*

*| |MAT în context de|*

*| |neoplazie |*

*| |(secundar |*

*| |malignităţii vs. |*

*| |chimioterapiei) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |****MAT - boli*** *|*

*| |****autoimune/boli*** *|*

*| |****glomerulare*** *|*

*| |Serologie pentru |*

*| |LES, sindrom |*

*| |antifosfolipidic,|*

*|\_|CRS |*

*|Confirmarea |*

*|glomerulopatiei |*

*|prin biopsie |*

*|renală |*

*|Tratament al |*

*|bolii de bază |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Figura 1. Algoritmul de diagnostic şi management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică****. Algoritm adaptat după Brocklebank et al şi Goodship et al.*

*Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituţie a funcţiei renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxin E.Coli; HIV, virusul imunodeficienţei umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.*

*Tratamentul este recomandat să fie iniţiat cât mai precoce (< 24 - 48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică şi prevenirea recăderilor pe termen lung. În populaţia pediatrică, se recomandă iniţierea de primă intenţie a tratamentului cu eculizumab. La adult, se recomandă terapie iniţială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică şi excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (****Figura 1****).*

***Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului***

***Tipul de investigaţie***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***Teste funcţionale*** *Complementul hemolitic total (CH50),*

*activitatea hemolitică a căii alterne a*

*complementului (AP50), evaluarea*

*activităţii factorului H*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***Cuantificarea calitativă*** *Nivelul seric al C3 şi C4*

***şi cantitativă a*** *Determinarea nivelului seric al*

***componentelor*** *factorului H, I, B, properdinei, MCP*

***complementului şi a***

***proteinelor reglatoare***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***Cuantificarea produşilor*** *Determinarea nivelului seric al C3d, Bb*

***de degradare ai*** *şi al complexului de atac al membranei*

***complementului*** *solubil (sMAC)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***Determinarea*** *Anticorpi anti-factor H şi anti-factor I*

***autoanticorpilor***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***Teste genetice*** *Mutaţii ale genelor care codifică*

*factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1 - 5*

*trombomodulina, diacilglicerolkinazaε*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathwaydisorders. Kidney Int. 2016*

*Abrevieri: MCP, membrane cofactorprotein; sMAC, complexul de atact al membranei solubil, CFHR, complement factor H related proteins.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Screening-ul pentru o dereglare a activităţii cascadei*** *|*

*|* ***complementului*** *|*

*| - ↓ CH50 |*

*| - ↓ AP50 |*

*| - ↓ nivelului C3 seric |*

*| - Nivel normal al C4 seric |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*↓*

*Suspiciune SHU mediat de dereglarea*

*activităţii căii alterne a complementului*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Determinarea nivelului seric al factorului H, I şi a*** *|*

*|* ***expresiei MCP pe suprafaţa leucocitelor*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_*

*| Teste normale | | FH scăzut | | Expresia MCP | | FI scăzut |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | scăzută | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_ | | |*

*|* ***Determinare*** *| | | |*

*|* ***anticorpi*** *| | | |*

*|* ***anti-factor H*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | |*

*\_\_\_\_|\_\_\_\_ | | |*

*| Negativ | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ | |*

*| |* ***Screening mutaţii*** *| | |*

*|--->|* ***factor H*** *| | |*

*|* ***(domenii 19 - 20)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |*

*\_\_\_\_|\_\_\_\_ | |*

*| Negativ | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |*

*| | |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |*

*|* ***Screening mutaţii*** *| | |*

*|* ***factor H*** *| | |*

*|* ***(alte domenii)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |*

*\_\_\_\_|\_\_\_\_ | |*

*| Negativ | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ |*

*| |* ***Screening mutaţii*** *| |*

*|---------->|* ***MCP*** *| |*

*|* ***(domenii 1 - 4)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*\_\_\_\_|\_\_\_\_ |*

*| Negativ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|* ***Screening mutaţii*** *| |*

*|* ***MCP*** *| |*

*|* ***(alte domenii)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*\_|\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| Negativ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_*

*| |* ***Screening mutaţii*** *|*

*|---------->|* ***factor I*** *|*

*|* ***(domeniu cu rol de****|*

*|* ***protează)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_|\_\_\_\_*

*| Negativ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Screening mutaţii*** *|*

*|* ***factor I*** *|*

*|* ***(alte domenii)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|\_| Negativ |->* ***Screening***

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|* ***mutaţii***

***rare***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activităţii sistemului complement.*** *Evaluarea paraclinică a activităţii cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcţionale (CH50, AP50) şi cantitative (C3, C4). Evidenţierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvenţial în funcţie de frecvenţa mutaţiilor genetice optimizează raportul cost-eficienţă în ceea ce priveşte diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. Abrevieri: CH50, complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului; SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI, factor I; MCP, membrane cofactorprotein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner&Rector's The Kidney.*

***2. Criterii de excludere/contraindicaţii:***

*• ADAMTS13 < 10%*

*• Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen*

*• Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotică secundară (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)*

*• Hipersensibilitate la eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţii produsului.*

*• Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie iniţiat la pacienţii:*

*- cu infecţie netratată cu Neisseria meningitidis.*

*- nevaccinaţi recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepţia cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.*

***III. Tratament***

*Tratamentul suport este esenţial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de supleere a funcţiei renale, evitarea administrării de masă trombocitară). După confirmarea MAT, investigaţiile ulterioare trebuie orientate pentru identificare etiologiei subiacente. În faza acută, urgenţa o constituie confirmarea/infirmarea unei PTT, astfel încât dozarea activităţii proteazei ADAMTS13 trebuie efectuată înainte de începerea plasmaferezei. La pacientul adult, până la obţinerea tuturor investigaţiilor, trebuie considerat diagnosticul de PTT şi iniţiată plasmafereza în primele 24 de ore de la diagnostic datorită mortalităţii ridicate în absenţa tratamentului. La copii, PTT este rară, iar tratamentul de primă intenţie este eculizumab-ul.*

*La iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului sau aparţinătorilor legali/părintelui (anexa nr. 1) este obligatoriu.*

***Obiectivele tratamentului***

*• Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)*

*• Normalizarea funcţiei renale şi ameliorarea manifestărilor extrarenale*

*• Prevenirea necesităţii terapiei cu plasmă (PE/PPI).*

*• Prevenirea recăderilor*

*• Prevenirea complicaţiilor infecţioase*

***Mod de administrare. Doze***

*Regim standard*

*Adulţi (> 18 ani)*

*• Regim de inducţie: 900 mg/săptămână, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.*

*• Regim de menţinere: 1200 mg/săptămână în săptămână 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14 ± 2 zile).*

*• Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25 - 45 min.*

*• Durată: pe toată durata vieţii sau dacă există criterii clinice de oprire a tratamentului.*

*Copii (< 18 ani)*

*• Pacienţii cu o greutate de peste 40 kg vor primi un regim identic cu cel al adulţilor*

*• Pacienţii cu o greutate de sub 40 kg vor primi un regim ajustat în funcţie de greutatea corporală*

***Tabel 3.*** *Ajustarea dozelor de eculizumab în funcţie de greutatea corporală la pacienţii pediatrici*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Greutate | Regim de inducţie | Regim de menţinere |***

***| corporală | | |***

***| (kg) | | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***30 - 39*** *| 600 mg/săpt., 2 săptămâni | 900 mg în săpt. 3, |*

*| | | apoi 900 mg/2 săpt. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***20 - 29*** *| 600 mg/săpt., 2 săptămâni | 600 mg în săpt. 3, |*

*| | | apoi 600 mg/2 săpt. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***10 - 29*** *| 600 mg/săpt., 1 săptămână | 300 mg în săpt. 2, |*

*| | | apoi 300 mg/2 săpt. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***5 - 9*** *| 300 mg/săpt., 1 săptămână | 300 mg în săpt. 2, |*

*| | | apoi 300 mg/3 săpt. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Pacienţii care primesc terapii cu plasmă (plasmafereza sau transfuzie cu plasmă) necesită suplimentarea dozei cu Eculizumab*

*Regimuri alternative*

*Deşi nu există studii care să adreseze problema duratei tratamentului cu eculizumab, este recomandat ca administrarea acestuia să fie făcută pe toată durata vieţii, datorită riscului de recădere odată cu oprirea tratamentului. Cu toate acestea, există puţine dovezi care să susţină utilitatea menţinerii tratamentului pe tot parcursul vieţii pentru toţi pacienţii, în timp ce riscul infecţios este semnificativ (în special în cazul infecţiilor cu germeni încapsulaţi, ex: Neisseria meningitidis). În plus, există date de farmacocinetică şi farmacodinamică care arată că, în majoritatea cazurilor, dozele de inducţie şi întreţinere folosite în cadrul regimului standard determină niveluri serice ale eculizumab-ului de peste 100 µg/mL (nivelul ţintă pentru blocarea completă a activităţii complementului fiind de 50 - 100 µg/mL).*

*Studii care au urmărit evoluţia pacienţilor cu SHUa după oprirea eculizumab-ului au identificat o rată de recădere de aproximativ 30%, recăderile fiind mai frecvent întâlnite la pacienţii care prezentau mutaţii patogenice (Factor H, MCP), iar reintroducerea rapidă a tratamentului cu eculizumab (< 48 ore) a determinat remiterea completă a MAT, fără a determina sechele pe termen lung. Aceste observaţii susţin posibilitatea opririi tratamentului cu eculizumab, cel puţin în cazul anumitor pacienţi, cu monitorizarea strictă a pacienţilor pentru eventualele recăderi.*

***Tabel 4.*** *Propuneri de regimuri de administrare a eculizumab-ului cu oprirea sau reducerea dozelor:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | # | |*

*|* ***1.****|* ***Terapie*** *|* ***Oprirea tratamentului*** *|*

*| |* ***standard*** *| |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | # | # | |*

*|* ***2.****|* ***Terapie*** *|* ***Eculizumab*** *|* ***Oprirea tratamentului*** *|*

*| |* ***standard*** *|* ***(nivel ţintă*** *| |*

*| | |* ***50 - 100 g/mL)*** *| |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | # | # | # | |*

*|* ***3.****|* ***Terapie*** *|* ***Eculizumab*** *|* ***Scăderea dozei de*** *|* ***Oprirea*** *|*

*| |* ***standard*** *|* ***(nivel ţintă*** *|* ***eculizumab fără*** *|* ***tratamentului*** *|*

*| | |* ***50 - 100 g/mL)*** *|* ***blocarea completă*** *| |*

*| | | |* ***a complementului*** *| |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | # | # | # |*

*|* ***4.****|* ***Terapie*** *|* ***Eculizumab*** *|* ***Scăderea dozei de eculizumab fără*** *|*

*| |* ***standard*** *|* ***(nivel ţintă*** *|* ***blocarea completă a complementului****|*

*| | |* ***50 - 100 g/mL)*** *| |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | # | # |*

*|* ***5.****|* ***Terapie*** *|* ***Eculizumab*** *|*

*| |* ***standard*** *|* ***(nivel ţintă 50 - 100 g/mL)*** *|*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | # |*

*|* ***6.****|* ***Terapie standard*** *|*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Câmpurile aferente casetelor gri au fost marcate cu #.*

*Legendă:*

***1.*** *Regimul standard se administrează pentru o perioadă de 3 luni cu oprirea ulterioară a eculizumab-ului (ex: pacienţi cu un prim episod de SHUa pe rinichi nativ, cu remisiune clinică/paraclinică completă la 3 luni de zile).*

***2.*** *Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obţinerea unui nivel ţintă de 50 - 100 µg/mL, iar după o perioadă de monitorizare tratamentul va fi oprit (ex: pacienţi cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la mai mult de 12 luni de la oprirea tratamentului, şi la care se obţine o remitere completă a fenomenelor de MAT)*

***3.*** *Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obţinerea unui nivel ţintă de 50 - 100 µg/mL, tratamentul fiind oprit după o perioadă de tratament cu doze scăzute de eculizumab pentru o blocare incompletă (CH50 sub 30%) a activităţii complementului (ex: pacienţi cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la 3 - 12 luni de la oprirea tratamentului, şi la care se obţine o remitere completă a fenomenelor de MAT)*

***4.5.*** *Tratamentul cu eculizumab va fi continuat pe o perioadă indefinită cu o blocare incompletă (4) sau completă (5) a activităţii complementului (ex: pacienţi cu recăderi pe grefa renală, pacienţi cu recăderi în contextul blocării incomplete ale activităţii complementului)*

***6.*** *Regim standard (ex: pacienţi cu recăderi multiple în contextul blocării adecvate a activităţii complementului)*

*Recomandări privind profilaxia recurenţei SHUa post-transplant renal*

*• Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puţin 6 luni după iniţierea dializei, datorită şansei de recuperare a funcţiei renale în primele luni de la începerea tratamentului cu eculizumab.*

*• Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.*

*• Indicaţie de utilizare a tratamentului cu eculizumab la pacienţii transplantaţi renal se evaluează în funcţie de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).*

***Tabel 5. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Riscul de recădere | Strategia de prevenţie |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| Risc crescut (50 - 100%) (****Tabel 1 şi 2,*** *| • Profilaxia cu eculizumab|*

*|* ***Figura 2****) | este indicată |*

*| • Istoric de recădere precoce | • Profilaxia este indicată|*

*| • Prezenţa unei mutaţii patogenice | din momentul efectuării |*

*| • Prezenţa unei mutaţii de tip | transplantului renal |*

*| "gain-of-function" | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Risc moderat | • Profilaxia cu eculizumab|*

*| • Pacienţi fără mutaţie identificată | este indicată |*

*| • Pacienţi cu mutaţii cu semnificaţie | |*

*| patogenică incertă | |*

*| • Prezenţa unei mutaţii izolate a | |*

*| factorului I | |*

*| • Prezenţa unui titru persistent scăzut | |*

*| de anticorpi anti-factor H | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Risc scăzut | • Fără profilaxie |*

*| • Mutaţie izolată a MCP | |*

*| • Istoric de titru pozitiv de anticorpi | |*

*| anti-factor H, dar titru negativ la | |*

*| ultima evaluare | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Măsuri adjuvante***

*• Profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu eculizumab prin vaccinare pentru tulpinile A, B, C, W, Y:*

*a) Pacienţii trebuie vaccinaţi cu cel puţin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab (Vaccin pentru tulpinile A, C, W, Y + vaccin pentru tulpina B (mai frecventă în Europa)*

*b) Dacă vaccinarea se produce cu mai puţin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel.*

*c) În anumite situaţii, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2 - 3 luni după oprirea acestuia.*

*Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienţii cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne şi simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceştia trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.*

*• La copii este recomandată şi vaccinarea pentru pneumococ şi Haemophilus Influenzae.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Evaluare | Obiective, criterii şi mijloace | Periodicitatea, |***

***| | | recomandări |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***Generală*** *| Date demografice | Iniţial |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Examen clinic complet | Iniţial, |*

*| | | ulterior la |*

*| | | fiecare |*

*| | | administrare a |*

*| | | medicamentului |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Monitorizarea eventualelor semne | Permanent la |*

*| | şi simptome de MAT (tensiune | domiciliu |*

*| | arterială, peteşii, icter, | |*

*| | fatigabilitate, oligurie, | |*

*| | bandeletă urinară pentru | |*

*| | monitorizarea proteinuriei şi | |*

*| | hematuriei), monitorizarea | |*

*| | evenimentelor infecţioase | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Educarea pacienţilor pentru | Permanent |*

*| | monitorizarea strictă a oricăror | |*

*| | semne/simptome de meningită | |*

*| | meningococică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Renală*** *| Funcţie renală (uree, creatinină | Iniţial, |*

*| | serică, acid uric, rata filtrării| ulterior la |*

*| | glomerulare) | fiecare |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| administrare a |*

*| | Proteinurie/24 ore, hematurie | medicamentului |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | Tensiune arterială | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | Diureza | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Hematologică*** *| Trombocite | Iniţial, |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| ulterior la |*

*| | Hemoglobină | fiecare |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| administrare a |*

*| | Lactat dehidrogenaza | medicamentului |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | Haptoglobina serică | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | Procentul de reticulocite | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | Prezenţa/absenţa schistocitelor | |*

*| | pe frotiul sangvin periferic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Afectare*** *| Monitorizarea manifestărilor | Permanent |*

*|* ***extrarenală*** *| extrarenale clinic şi paraclinic | |*

*| | adaptată în funcţie de organul | |*

*| | afectat | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Documentarea*** *| C3 şi C4 seric | Iniţial |*

*|* ***dereglării*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***activităţii*** *| Determinarea cantitativă a | Iniţial |*

*|* ***cascadei*** *| factorul H, I, B, properdinei, | |*

*|* ***complementului*** *| MCP | |*

*|* ***(conform tabel*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***2)*** *| Determinarea activităţii cascadei| Iniţial |*

*| | complementului prin CH50 şi AP50 | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Evaluarea prezenţei | Iniţial |*

*| | autoanticorpilor anti-factor H şi| |*

*| | I | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Cuantificarea produşilor de | Iniţial |*

*| | degradare ai complementului (C3d,| |*

*| | Bb şi complexul de atac membranar| |*

*| | sC5b-9) | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Teste genetice | Iniţial |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Monitorizarea*** *| Nivelul seric al eculizumab-ului | Iniţial, lunar |*

*|* ***eficacităţii*** *| (ţintă: 50 - 100 µg/mL) | |*

*|* ***terapiei cu*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***eculizumab*** *| CH50 (ţintă: < 10%) | Iniţial, lunar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | AP50 (ţintă: < 10%) | Iniţial, lunar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Teste alternative (C3d, C3, C5, | În funcţie de |*

*| | C5a, sC5b-9, testul de activare a| disponibilitatea|*

*| | complementului pe suprafaţa | fiecărui centru |*

*| | endoteliului [15]) | în parte (teste |*

*| | | în curs de |*

*| | | validare) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Indicatori hematologici de MAT | Iniţial, lunar |*

*| | (trombocite, hemoglobină, LDH, | |*

*| | haptoglobină, reticulocite, | |*

*| | schistocite) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. Indicaţii de întrerupere a tratamentului***

*• Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;*

*• Reacţii adverse severe la medicament (complicaţii infecţioase)*

*• Co-morbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;*

*• Deşi nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicaţia poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcţie de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutaţiei şi în absenţa oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice (****Tabel 1, 4 şi 5****).*

***VII. Prescriptori***

*Medici din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie şi onco-hematologie pediatrică.*

**#M4**

ANEXA 1

***CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)***

***INTRODUCERE***

*Acest consimţământ este adresat adulţilor care suferă de Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) şi părinţilor ai căror copii au SHUa. Documentul oferă informaţii despre Eculizumab, cum va fi administrat şi informaţii importante de siguranţa pe care trebuie cunoscute\*).*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "informaţii importante de siguranţa pe care trebuie cunoscute" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 100 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 bis din 11 martie 2022.*

**#M4**

***CE ESTE ECULIZUMAB?***

*Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienţii cu Sindrom Hemolitic Uremic atipic şi hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substanţe care în sânge pot lega ţinte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricaţi pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicaţia provine dintr-o singură clonă de anticorp şi toate moleculele produse sunt identice.*

*SHUa este o boală în care o parte specifică a sistemului imun, numită sistemul complementului, este hiperactivă, de obicei datorată unui defect genetic în reglarea normală a sistemului complementului. Sistemul complementului este întotdeauna activ şi atunci când este hiperactiv poate distruge ţesuturile şi organele propriului corp. Produce aceasta prin afectarea vaselor mici de sânge şi prin formarea de trombi care pot împiedica circulaţia sângelui spre ţesuturi şi organe. Acest proces poartă denumirea medicală de Microangiopatie Trombotică (MAT). MAT în SHUa poate cauza distrugeri în multe organe, incluzând rinichii, creierul, inima, intestine, pancreas, ficat, ochi, piele.*

*Eculizumab este un anticorp care leagă una din părţile sistemului complementului şi o face inactivă. Aşadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici şi formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia şi distrugerea de organe în cadrul acestei afecţiuni. Cum SHUa este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut ca tratament pentru termen lung.*

***Întrebări frecvente***

***Care sunt datele de siguranţă referitoare la Eculizumab?***

***INFORMAŢII DE SIGURANŢĂ IMPORTANTE***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Cum Eculizumab blochează o parte a sistemului imun, creşte riscul \*

*| infecţiei cu un tip de bacterie, numită Neisseria meningitidis. |*

*| Aceasta poate cauza meningită care este o inflamare puternică a |*

*| creierului sau infecţie severă a sângelui. |*

*| Aceste infecţii necesită îngrijire de specialitate urgentă, |*

*| deoarece pot fi rapid fatale sau ameninţătoare de viaţă sau pot fi |*

*| urmate de dizabilităţi majore. |*

*| Este important să înţelegeţi măsurile de precauţie care trebuiesc |*

*| luate pentru a reduce riscul acestor infecţii şi ceea ce trebuie |*

*| făcut dacă sunteţi îngrijoraţi că aţi putea avea această infecţie |*

*| (vezi mai jos). |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Înainte de a începe tratamentul cu Eculizumab trebuie să fiţi \*

*| vaccinaţi împotriva infecţiei meningococice sau să fiţi pe |*

*| tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar |*

*| tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce |*

*| riscul infecţiei cu Neisseria meningitides, până când vaccinul va |*

*| avea timp să îşi facă efectul. |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grijă să primiţi acest vaccin cu cel puţin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veţi primi un antibiotic pentru cel puţin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecţiei pe durata tratamentului.*

*Copiii şi adolescenţii cu vârsta mai mică de 18 ani, vor fi vaccinaţi împotriva haemophilus influenza şi infecţiei pneumococice, conform programului naţional de vaccinare, cu cel puţin 2 săptămâni înainte de a începe terapia cu Eculizumab şi vor urma recomandările naţionale de vaccinare pentru fiecare grupă de vârstă. Dacă vaccinarea nu este posibilă datorită urgenţei necesităţii iniţierii tratamentului cu Eculizumab, terapia antibiotică profilactivă va fi administrată*

***Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?***

*Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecţia, dar nu elimină riscul complet.*

*Va trebui să fiţi conştienţi de semnele şi simptomele infecţiei şi să informaţi imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveţi unul din următoarele simptome:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ • Dureri de cap cu greaţă şi vărsături \*

*| • Dureri de cap cu gât sau ceafă înţepenită |*

*| • Febră |*

*| • Erupţie |*

*| • Confuzie |*

*| • Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă |*

*| • Sensibilitate la lumină |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \*

*| | Pentru părinţii/reprezentanţii legali ai nou-născuţilor| |*

*| | şi copiilor mici, este necesară o atenţie crescută, | |*

*| /\ | deoarece simptomele tipice de dureri de cap, febră şi | |*

*| / \ | înţepenirea cefei (redoare de ceafă), pot fi greu de | |*

*| / !\ | detectat la aceştia, aşadar trebuie să fiţi atenţi şi | |*

*| /\_\_\_\_\_\_\ | la alte simptome precum inactivitate, iritabilitate, | |*

*| | vomă, scăderea apetitului alimentar. | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*Dacă nu puteţi contacta medicul dumneavoastră, mergeţi la departamentul de Urgenţe şi descrieţi situaţia medicală şi terapia primită.*

***Care sunt paşii pe care ar trebui să-i urmez înainte de a începe tratamentul?***

*Înaintea începerii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanţa următoarelor aspecte:*

*• Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecţiei cu bacteria Neisseria meningitidis*

*• Înţelegerea simptomelor asociate acestei infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome*

*• Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră este tratat cu terapia de blocare a complementului, înţelegerea faptului că trebuie vaccinaţi împotriva haemophilus influenza şi infecţiei pneumococice, în conformitate cu programul naţional de vaccinare, cu cel puţin 2 săptămâni înainte de a iniţia tratamentul cu Eculizumab*

*• Continuarea şi întreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiţi vaccinul împotriva \*

*| infecţiei meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări |*

*| şi în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a |*

*| reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides. |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*În plus, veţi fi monitorizaţi cu grijă, pentru depistarea infecţiei meningococică şi a altor infecţii, pe durata tratamentului.*

***Cum încep terapia cu Eculizumab?***

*Eculizumab trebuie prescris de către un medic.*

*Veţi primi un pachet de început care conţine:*

*•* ***Cardul de siguranţă al pacientului:*** *este foarte importantă identificarea rapidă şi tratarea anumitor tipuri de infecţie la pacienţii care primesc Eculizumab; aşadar veţi primi un Card de siguranţă care conţine simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriţi. Purtaţi cu dumneavoastră întotdeauna acest card şi arătaţi-l oricărui reprezentant al sistemului medical.*

*•* ***Broşura de informare a pacientului/părintele pacientului cu SHUa***

*• Medicul dumneavoastră vă va oferi participarea în* ***Registrul SHUa***

***Cum se administrează Eculizumab?***

*Eculizumab este administrat prin* ***injectare intravenoasă*** *(introducerea unei soluţii în venă). Injectarea durează între* ***25 şi 45 minute (max 90 min)****. Trebuie preparată şi administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistenta medicală) în domeniul sănătăţii. Aşa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reacţii adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactaţi medicul dacă aceasta se întâmplă.*

***După fiecare injectare veţi fi monitorizaţi pentru o oră. Veţi observa cu atenţie instrucţiunile date de medicul dumneavoastră.***

***Care sunt dozele de Eculizumab folosite?***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/* ***Pentru adulţi:*** *\*

*| |*

*|* ***Faza iniţială:*** *|*

*| În fiecare săptămână din primele patru săptămâni, medicul va |*

*| administra o perfuzie intravenoasă cu Eculizumab diluat. Fiecare |*

*| perfuzie conţine o doză de 900 mg (3 flacoane a 30 ml) şi va dura |*

*| 25 - 45 minute (până la 90 min) |*

*| |*

*|* ***Faza de menţinere:*** *|*

*| În săptămâna a cincea, medicul va administra o perfuzie |*

*| intravenoasă de Eculizumab diluat, 1200 mg (4 flacoane de 30 ml) pe |*

*| parcursul a 25 - 45 minute (până la 90 min). |*

*| După a cincea săptămână, medicul d-voastră va administra 1200 mg (4 |*

*| flacoane a 30 ml) |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*Dozele pentru copii sunt după cum urmează (în funcţie de greutate):*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***/ Greutate | Regim de inducţie | Regim de menţinere \***

***| corporală | | |***

***| (kg) | | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***30 - 39*** *| 600 mg/săpt., 2 săptămâni | 900 mg în săpt. 3, |*

*| | | apoi 900 mg/2 săpt. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***20 - 29*** *| 600 mg/săpt., 2 săptămâni | 600 mg în săpt. 3, |*

*| | | apoi 600 mg/2 săpt. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***10 - 29*** *| 600 mg/săpt., 1 săptămână | 300 mg în săpt. 2, |*

*| | | apoi 300 mg/2 săpt. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***5 - 9*** *| 300 mg/săpt., 1 săptămână | 300 mg în săpt. 2, |*

*| | | apoi 300 mg/3 săpt. |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*Peste greutatea de 40 kg, se foloseşte doza recomandată adulţilor*

*Este foarte important să nu lipsiţi sau amânaţi oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului şi a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici şi formării cheagurilor de sânge.*

***Cât timp trebuie să iau Eculizumab?***

*Deoarece SHUa este o* ***boală cronică*** *Eculizumab este prevăzut ca un* ***tratament de durată.***

*Pacienţii care au început tratamentul cu Eculizumab trebuie să continue să primească această terapie, chiar dacă se simt mai bine.*

*Întreruperea sau încheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor SHUa, după oprirea tratamentului cu Eculizumab*

*Unii pacienţi care au întrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor şi simptomelor SHUa. Nu trebuie să întrerupeţi tratamentul cu Eculizumab fără să discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Dacă plănuiţi să opriţi tratamentul cu Eculizumab, înainte \*

*| trebuie să vorbiţi cu medicul dumneavoastră despre |*

*| posibilele efecte secundare şi riscuri. |*

*| Acestea pot fi: |*

*| - Urinare scăzută (probleme cu rinichii), |*

*| - Confuzie sau schimbare în starea dumneavoastră de alertă. |*

*| - Modificare ale testelor de sânge: o scădere semnificativă |*

*| a numărului de trombocite, deoarece ele sunt folosite în |*

*| formarea cheagurilor de sânge, o creştere semnificativă a |*

*| distrugerii celulelor roşii, sau o creştere a nivelului |*

*| seric de creatinină (afectare renală acută) |*

*| - Dureri de piept sau angina, scurtarea respiraţiei |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

***Sunt şi alte consideraţii pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Eculizumab?***

***Riscurile infecţioase***

*Datorită modului în care Eculizumabul acţionează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauţie, dacă aveţi o infecţie sistemică*

***Reacţii alergice***

*Eculizumab conţine o proteină care poate cauza reacţii alergice la anumiţi oameni. Dacă prezentaţi semne şi simptome după ce aţi primit Eculizumab, adresaţi-vă unui medic. Cu toate acestea, reacţiile alergice raportate au fost extrem de rare.*

***Alte medicaţii***

*Este important să înţelegeţi că anumite medicamente pe care le primiţi nu trebuie schimbate fără a vă consulta medicul. Vă rugăm, fiţi siguri că medicul dumneavoastră ştie toate medicamentele pe care le luaţi.*

***Disfuncţii Renale (rinichi) şi Hepatice (ficat)***

*Dacă suferiţi de insuficienţă renală sau hepatică, vă rog să informaţi medicul înainte de tratament.*

***Sarcina***

*Spuneţi medicului înaintea începerii tratamentului cu Eculizumab dacă sunteţi însărcinată sau plănuiţi să rămâneţi însărcinată. Eculizumab străbate placenta şi poate fi regăsit în sângele fătului sau nou-născutului*

***Alăptarea***

*Eculizumab poate trece în laptele pe care copilul dumneavoastră îl primeşte.*

***Copii şi adolescenţii***

*Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauţii speciale la persoanele cu vârsta mai mică de 18 ani care sunt tratate cu Eculizumab.*

***Persoanele vârstnice***

*Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauţii speciale la persoanele vârstnice - deşi experienţa administrării de Eculizumab la această grupă de vârstă este încă limitată.*

***Efecte adverse***

*ECULIZUMAB este în general bine tolerat. Cele mai comune reacţii adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, ameţeală, greaţă, febră (pirexie) şi scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate şi nu persistă după faza iniţială de administrare a medicamentului.*

*Subsemnatul .................................................. pacient/aparţinător legal/părinte copil ............................................., internat în secţia ............................................., în urma parcurgerii acestor informaţii despre produs (DCI: Eculizumab) precum şi a informaţiilor medicale oferite de medicul curant în Sindromul hemolitic uremic atipic, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.*

*Menţionez că mi s-au explicat şi am înţeles riscurile evoluţiei în absenţa acestui tratament, precum şi cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului.*

*Menţionez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boală şi de schema terapeutică şi nu am neclarităţi.*

*Am fost informat/ă de obligativitatea imunizării împotriva infecţiei meningococice, pneumococice şi cu Haemophilus inluenzae şi sunt de acord cu procurarea şi efectuarea acestora în cel mai scurt timp.*

*Nume şi prenume pacient ........................ Data .........*

*Semnătură pacient/aparţinător/părinte ..........*

*Nume şi prenume medic .......................... Data .........*

*Semnătură medic ................................*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 294 cod (L04AA25-HPN): DCI ECULIZUMABUM***

***Introducere***

*Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficienţe de organ şi complicaţii trombotice.*

*HPN este cauzată de mutaţii somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutaţia implică o deficienţă totală sau parţială a ansamblului de proteine (CD55 şi CD59 în special), proteine care sunt ataşate la suprafaţa membranei celulare prin ancora GPI, şi au rol în legarea complementului.*

*Prima descriere a bolii datează din anul 1882 şi a fost redescoperită de Marchiafavain în anul 1911.*

*HPN poate să se declanşeze la orice vârstă, dar de obicei debutează în special la adulţii tineri, în jurul vârstei de 30 de ani. Diagnosticul este de obicei întârziat cel puţin 1 an, chiar 10 ani în unele cazuri, datorită polimorfismului bolii. Prevalenţa acesteia este de aproximativ 1/500.000.*

*Aproximativ 35% dintre pacienţii cu HPN decedează în primii 5 ani de la diagnostic.*

*Manifestările clinice sunt variabile şi includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare şi mediu (vene hepatice, abdominale, creier şi piele), precum şi un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.*

*În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală şi dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin* ***hemoglobinurie*** *care este evidenţiată prin producţia de urină închisă la culoare din timpul nopţii şi dimineaţa, chiar hemoragică, context în care pacienţii pot prezenta şi fenomene de insuficienţă renală, sindrom icteric. Pacienţii prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care creează dureri şi un disconfort permanent, împiedicând alimentarea şi hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic şi afectării pulmonare, iar prin creşterea bilirubinei, crize de litiază biliară.*

*Pentru toate aceste manifestări şi complicaţii, pacienţii cu HPN pot necesita intervenţii chirurgicale frecvente, repetate, ceea ce le scade şi mai mult calitatea vieţii.*

*În funcţie de localizare, tromboza (care afectează peste 40% dintre pacienţi) se poate prezenta prin durere abdominală, ischemie intestinală, hepatomegalie, ascită şi cefalee. Pacienţii pot prezenta epistaxis sau sângerări gingivale.*

*HPN este o boală cronică cu crize hemolitice care pot fi induse de anumiţi factori, cum ar fi vaccinarea, intervenţii chirurgicale, anumite antibiotice şi infecţii. Aplazia medulară poate apărea în cca 20% din cazuri de HPN.*

*Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin* ***imunofenotipare prin citometrie în flux*** *(flow-citometrie) a prezenţei clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidenţierea deficitului pe cel puţin două linii hematopoietice dintre următoarele: eritrocitară, granulocitară şi monocitară. Analiza moleculară nu este utilizată deoarece mutaţiile responsabile de boală nu sunt nici omogene nici repetitive. Diagnosticul diferenţial include toate celelalte forme de anemie (în special anemie hemolitică autoimună), tromboze ale arterei mezenterice, obstrucţia de venă portă şi tromboza de venă renală.*

***Eculizumab***

*Eculizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4k, ce conţine o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanţuri grele şi uşoare umane. Eculizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a şi C5b şi prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).*

***I. Indicaţia terapeutică (potrivit recomandărilor din raportul HTA)***

*Eculizumab este indicat pentru tratarea adulţilor cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) şi aprobat pentru pacienţii cu istoric de transfuzii.*

*Nu se indică tratamentul cu eculizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienţii cu HPN, în absenţa criteriilor de hemoliză.*

***II. Criterii de eligibilitate pentru tratament în hemoglobinuria paroxistică nocturnă***

***1. Criterii de includere***

*Pacienţi cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin (toate cele trei criterii):*

*• Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creşterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezenţa reticulocitozei şi a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidenţa deficitului de organ (cel puţin un deficit):*

*- Anemie semnificativă cu dependenţă/istoric de transfuzii*

*- Tromboză venoasă sau arterială*

*- Hipertensiune sau insuficienţă pulmonară neexplicată de altă patologie*

*- Insuficienţă renală neexplicată de altă patologie*

*- Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee*

*• Prezenţa clonei majore leucocitare HPN >/= 10% identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaţionale (cel puţin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară şi monocitară utilizând cel puţin markerii FLAER, CD157 pentru monocite şi granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).*

*• Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.*

***2. Criterii de excludere/contraindicaţii:***

*• Infirmarea HPN ca şi cauză pentru hemoliza intravasculară*

*• Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ şi/sau istoric de transfuzii*

*• Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaţionale menţionate la criteriile de includere)*

*• Hipersensibilitate la Eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţii produsului.*

*• Refuzul vaccinării împotriva Neisseria meningitidis*

*• Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie iniţiat la pacienţii:*

*- cu infecţie netratată cu Neisseria meningitidis.*

*- nevaccinaţi recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepţia cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare*

***III. Tratament***

***Obiectivele tratamentului***

*• Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)*

*• Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional*

*La iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului (anexa nr. 1) este obligatoriu.*

***Mod de administrare. Doze.***

*Eculizumab trebuie administrat de către personalul medical şi sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienţilor cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.*

*La pacienţii care au prezentat o bună toleranţă a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării şi recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătăţii.*

***Doze.***

*Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienţii adulţi (vârsta >/= 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durata de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreţinere:*

*• Perioada de atac: 600 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;*

*• Perioada de întreţinere: 900 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Eculizumab administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariţiei unui eveniment advers în timpul administrării Eculizumab, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depăşească două ore la adulţi.*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Vârstnici***

*Eculizumab poate fi administrat la pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauţii speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice - deşi experienţa privind utilizarea Eculizumab la acest grup de pacienţi este încă limitată.*

***Insuficienţă renală***

*La pacienţii cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei.*

***Insuficienţă hepatică***

*Siguranţa şi eficacitatea Eculizumab nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă hepatică.*

***Atenţionări***

*Nu se aşteaptă ca Eculizumab să afecteze componenta aplastică a anemiei la pacienţii cu HPN.*

***Infecţie meningococică***

*Datorită mecanismului său de acţiune, utilizarea Eculizumab creşte sensibilitatea pacientului la infecţia meningococică (provocată de Neisseria meningitidis). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup.*

*Pentru a reduce riscul infecţiei, toţi pacienţii trebuie să fie vaccinaţi cu cel puţin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumab, cu excepţia cazului în care întârzierea tratamentului cu Eculizumab depăşeşte riscurile de a dezvolta o infecţie meningococică.*

*Pacienţilor care iniţiază tratamentul cu Eculizumab la mai puţin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecţiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare.*

*În anumite situaţii, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2 - 3 luni după oprirea acestuia.*

*Se recomandă vaccinurile contra serogrupurilor A, C, Y, W 135 şi B, acolo unde acestea sunt disponibile, pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienţii trebuie vaccinaţi în conformitate cu ghidurile medicale curente privind vaccinările.*

*Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecinţă, pacienţii cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară şi TSNMO, pot prezenta semne şi simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), MAT (SHUa), exacerbarea MG (MGg refractară) sau recidiva (TSNMO). Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.*

*Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecţiei meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecţie meningococică severă sau letală la pacienţii trataţi cu Eculizumab. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecţiilor meningococice la pacienţii trataţi cu Eculizumab. Se recomandă monitorizarea tuturor pacienţilor pentru observarea primelor semne ale infecţiei meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecţiei şi tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la aceste semne şi simptome şi cum să se adreseze fără întârziere pentru a obţine asistenţă medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienţii despre avantajele şi riscurile tratamentului cu Eculizumab şi trebuie să asigure pacienţilor o broşură de informare şi un card pentru siguranţa pacienţilor.*

***Alte infecţii sistemice***

*Datorită mecanismului său de acţiune, tratamentul cu Eculizumab trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu infecţii sistemice active. Pacienţii pot prezenta sensibilitate crescută la infecţii, în special cele determinate de Neisseria şi de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecţii grave cu specii de Neisseria (altele decât Neisseria meningitidis), inclusiv infecţii gonococice diseminate.*

*Se recomandă informarea pacienţilor prin prospectul medicamentului, pentru a creşte gradul de conştientizare legat de posibilitatea apariţiei unor infecţii grave şi pentru a identifica semnele şi simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienţii cu privire la profilaxia gonoreei.*

***Sarcina***

*La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepţiei adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 5 luni după ultima doză de tratament cu eculizumab.*

*Dacă tratamentul cu Eculizumab este considerat necesar în timpul sarcinii, după analiza individuală a raportului beneficiu/risc efectuată de medicul curant, se recomandă monitorizare atentă maternă şi fetală.*

***Alăptarea***

*Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza limitărilor datelor disponibile, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării şi sănătăţii trebuie luate în considerare în conjuncţie cu necesitatea clinică a administrării de eculizumab la mamă şi cu orice reacţii adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de eculizumab sau de afecţiunea de fond a mamei.*

***Fertilitatea***

*Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu eculizumab cu privire la fertilitate*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*Se recomandă continuarea tratamentului cu Eculizumab pe toată durata vieţii pacientului, cu excepţia cazului în care condiţiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Eculizumab.*

*Pacienţii cu HPN trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH).*

*De asemenea, pacienţii cu HPN trataţi cu Eculizumab trebuie monitorizaţi pentru depistarea hemolizei intravasculare prin măsurarea valorilor LDH şi poate fi necesară modificarea dozei în timpul schemei recomandate de dozaj, de 14 +/- 2 zile, în timpul fazei de întreţinere (până la fiecare 12 zile).*

***VI. Indicaţii de întrerupere a tratamentului***

*• Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;*

*• Reacţii adverse severe la medicament (complicaţii infecţioase)*

*• Comorbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;*

*• Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia*

*• Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia*

*• Deşi nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicaţia poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcţie de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.*

***Atenţionări legate de întreruperea tratamentului:***

*• Dacă pacienţii cu HPN întrerup tratamentul cu Eculizumab, aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea semnelor şi simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absenţa diluţiei datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de < 5 g/dl sau o scădere de > 4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creştere de 50% a creatininemiei; sau tromboză.*

*• Pacienţii care întrerup tratamentul cu Eculizumab trebuie monitorizaţi timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacţii.*

*• În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Eculizumab, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă > 50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Eculizumab. În studiile clinice HPN, 16 pacienţi au întrerupt regimul de tratament cu Eculizumab. Nu au fost depistate semne de hemoliză gravă.*

***VIII. Prescriptori***

*Medici din specialitatea hematologie.*

**#M4**

ANEXA 1

***CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)***

***INTRODUCERE***

*Acest consimţământ este adresat adulţilor care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Documentul oferă informaţii despre Eculizumab, cum va fi administrat şi informaţii importante de siguranţa pe care trebuie cunoscute\*).*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "informaţii importante de siguranţa pe care trebuie cunoscute" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 112 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 bis din 11 martie 2022.*

**#M4**

***CE ESTE ECULIZUMAB?***

*Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienţii cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substanţe care în sânge pot lega ţinte specifice. Uman se referă la faptul ca au fost fabricaţi pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicaţia provine dintr-o singură clonă de anticorp şi toate moleculele produse sunt identice.*

*Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficienţe de organ şi complicaţii trombotice. Manifestările clinice sunt variabile şi includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare şi mediu (vene hepatice, abdominale, creier şi piele), precum şi un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.*

*În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală şi dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidenţiată prin producţia de urină închisă la culoare din timpul nopţii şi dimineaţa, chiar hemoragică, context în care pacienţii pot prezenta şi fenomene de insuficienţă renală, sindrom icteric. Pacienţii prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care creează dureri şi un disconfort permanent, împiedicând alimentarea şi hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic şi afectării pulmonare, iar prin creşterea bilirubinei, crize de litiază biliară.*

*Eculizumab este un anticorp care leagă una din părţile sistemului complementului şi o face inactivă. Aşadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici şi formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia şi distrugerea de organe în cadrul acestei afecţiuni. Cum HPN este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut ca tratament pentru termen lung.*

***Întrebări frecvente***

***Care sunt datele de siguranţă referitoare la Eculizumab?***

***INFORMAŢII DE SIGURANŢĂ IMPORTANTE***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Cum Eculizumab blochează o parte a sistemului imun, creşte riscul \*

*| infecţiei cu un tip de bacterie, numită Neisseria meningitidis. |*

*| Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternică a |*

*| creierului sau infecţie severă a sângelui. |*

*| Aceste infecţii necesită îngrijire de specialitate urgentă, |*

*| deoarece pot fi rapid fatale sau ameninţătoare de viaţă sau pot fi |*

*| urmate de dizabilităţi majore. |*

*| Este important să înţelegeţi măsurile de precauţie care trebuiesc |*

*| luate pentru a reduce riscul acestor infecţii şi ceea ce trebuie |*

*| făcut dacă sunteţi îngrijoraţi că aţi putea avea această infecţie |*

*| (vezi mai jos). |*

*| Înainte de a începe tratamentul cu Eculizumab trebuie să fiţi |*

*| vaccinaţi împotriva infecţiei meningococice sau să fiţi pe |*

*| tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar |*

*| tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce |*

*| riscul infecţiei cu Neisseria meningitides, până când vaccinul va |*

*| avea timp să îşi facă efectul. |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grijă să primiţi acest vaccin cu cel puţin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veţi primi un antibiotic pentru cel puţin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecţiei pe durata tratamentului.*

***Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?***

*Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecţia, dar nu elimină riscul complet.*

*Va trebui să fiţi conştienţi de semnele şi simptomele infecţiei şi să informaţi imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveţi una din următoarele simptome:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ • Dureri de cap cu greaţă şi vărsături \*

*| • Dureri de cap cu gât sau ceafă înţepenită |*

*| • Febră |*

*| • Erupţie |*

*| • Confuzie |*

*| • Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă |*

*| • Sensibilitate la lumină |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*Dacă nu puteţi contacta medicul dumneavoastră, mergeţi la departamentul de Urgenţe şi descrieţi situaţia medicală şi terapia primită.*

***Care sunt paşii pe care ar trebui să-i urmez înainte de a începe tratamentul?***

*Înaintea începerii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanţa următoarelor aspecte:*

*• Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecţiei cu bacteria Neisseria meningitidis*

*• Înţelegerea simptomelor asociate acestei infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome*

*• Continuarea şi întreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiţi vaccinul împotriva \*

*| infecţiei meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări |*

*| şi în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a |*

*| reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides. |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*În plus, veţi fi monitorizaţi cu grijă, pentru depistarea infecţiei meningococice şi a altor infecţii, pe durata tratamentului.*

***Cum încep terapia cu Eculizumab?***

*Eculizumab trebuie prescris de către un medic.*

*Veţi primi un pachet de început care conţine:*

*•* ***Cardul de siguranţă al pacientului:*** *este foarte importantă identificarea rapidă şi tratarea anumitor tipuri de infecţie la pacienţii care primesc Eculizumab; aşadar veţi primi un Card de siguranţă care conţine simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriţi. Purtaţi cu dumneavoastră întotdeauna acest card şi arătaţi-l oricărui reprezentant al sistemului medical.*

*•* ***Broşura de informare a pacientului cu HPN***

*• Medicul dumneavoastră vă va oferi participarea în* ***Registrul HPN***

***Cum se administrează Eculizumab?***

*Eculizumab este administrat prin* ***injectare intravenoasă, sub formă de perfuzie intravenoasă care*** *durează între* ***25 şi 45 minute (max 90 min)****. Trebuie preparată şi administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistenta medicală) în domeniul sănătăţii. Aşa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reacţii adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactaţi medicul dacă aceasta se întâmplă.*

***După fiecare injectare veţi fi monitorizaţi pentru o oră. Veţi observa cu atenţie instrucţiunile date de medicul dumneavoastră.***

***Care sunt dozele de Eculizumab folosite?***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/* ***Faza iniţială:*** *\*

*| În fiecare săptămână din primele patru săptămâni, medicul va |*

*| administra o perfuzie intravenoasă cu Eculizumab diluat. Fiecare |*

*| perfuzie conţine o doză de 600 mg (2 flacoane a 30 ml) şi va dura |*

*| 25 - 45 minute (până la 90 min). |*

*| |*

*|* ***Faza de menţinere:*** *|*

*| În săptămâna a cincea, medicul va administra o perfuzie intravenoasă|*

*| de Eculizumab diluat, 900 mg (3 flacoane de 30 ml) pe parcursul a |*

*| 25 - 45 minute (până la 90 min). |*

*| După a cincea săptămână, medicul d-voastră va administra 900 mg (3 |*

*| flacoane a 30 ml), la fiecare 2 săptămâni, ca tratament de lungă |*

*| durată. Terapia poate fi individualizată şi intervalul între |*

*| administrări poate creşte. |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*Este foarte important să nu lipsiţi sau amânaţi oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului şi a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici şi formării cheagurilor de sânge.*

***Cât timp trebuie să iau Eculizumab?***

*Deoarece HPN este o* ***boală cronică*** *Eculizumab este prevăzut ca un* ***tratament de durată.***

*Pacienţii care au început tratamentul cu Eculizumab trebuie să continue să primească această terapie, chiar dacă se simt mai bine.*

*Întreruperea sau încheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, după oprirea tratamentului cu Eculizumab*

*Toţi pacienţii care au întrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor şi simptomelor HPN. Nu trebuie să întrerupeţi tratamentul cu Eculizumab fără să discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/* ***Dacă plănuiţi să opriţi tratamentul cu Eculizumab, înainte trebuie*** *\*

*|* ***să vorbiţi cu medicul dumneavoastră despre posibilele efecte*** *|*

*|* ***secundare şi riscuri.*** *|*

*|* ***Acestea pot fi:*** *|*

*| - Urinare scăzută (probleme cu rinichii), |*

*| - Confuzie sau schimbare în starea dumneavoastră de alertă. |*

*| - Modificare ale testelor de sânge: o scădere semnificativă a |*

*| numărului de trombocite, deoarece ele sunt folosite în formarea |*

*| cheagurilor de sânge, o creştere semnificativă a distrugerii |*

*| celulelor roşii, sau o creştere a nivelului seric de creatinină |*

*| (afectare renală acută) |*

*| - Dureri de piept sau angină, scurtarea respiraţiei |*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

***Sunt şi alte consideraţii pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Eculizumab?***

***Riscurile infecţioase***

*Datorită modului în care Eculizumabul acţionează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauţie, dacă aveţi o infecţie sistemică*

***Reacţii alergice***

*Eculizumab conţine o proteină care poate cauza reacţii alergice la anumiţi oameni. Dacă prezentaţi semne şi simptome după ce aţi primit Eculizumab, adresaţi-vă unui medic. Cu toate acestea, reacţiile alergice raportate au fost extrem de rare.*

***Alte medicaţii***

*Este important să înţelegeţi că anumite medicamente pe care le primiţi nu trebuie schimbate fără a va consulta medicul. Vă rugăm, fiţi siguri că medicul dumneavoastră ştie toate medicamentele pe care le luaţi.*

***Disfuncţii Renale (rinichi) şi Hepatice (ficat)***

*Dacă suferiţi de insuficienţă renală sau hepatică, vă rog să informaţi medicul înainte de tratament.*

***Sarcina***

*Spuneţi medicului înaintea începerii tratamentului cu Eculizumab dacă sunteţi însărcinată sau plănuiţi să rămâneţi însărcinată. Eculizumab străbate placenta şi poate fi regăsit în sângele fătului sau nou-născutului*

***Alăptarea***

*Datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman, însă nu poate fi exclusă posibilitatea ca Eculizumab să treacă în laptele pe care copilul dumneavoastră îl primeşte.*

***Persoanele vârstnice***

*Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauţii speciale la persoanele vârstnice - deşi experienţa administrării de Eculizumab la această grupă de vârstă este încă limitată.*

***Efecte adverse***

*Eculizumab este în general bine tolerat. Cele mai comune reacţii adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, ameţeală, greaţă, febră (pirexie) şi scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate şi nu persistă după faza iniţială de administrare a medicamentului.*

*Subsemnatul ..........................................., în calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat în secţia ......................................, în urma parcurgerii acestor informaţii despre produs (DCI: Eculizumabum) precum şi a informaţiilor medicale oferite de medicul curant în Hemoglobinuria paroxistică nocturnă, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.*

*Menţionez că mi s-au explicat şi am înţeles riscurile evoluţiei în absenţa acestui tratament, precum şi cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Eculizumab.*

*Menţionez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boală şi de schema terapeutică şi nu am neclarităţi.*

*Am fost informat/ă de obligativitatea imunizării împotriva infecţiei meningococice şi sunt de acord cu procurarea şi efectuarea acestuia în cel mai scurt timp.*

*Nume şi prenume pacient ................ Data ..............*

*Semnătură pacient ......................*

*Nume şi prenume medic .................. Data ..............*

*Semnătură medic ........................*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 295 cod (M03BX04): DCI TOLPERISONUM***

***I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ:***

*Tratamentul simptomatic al spasticităţii după accident vascular cerebral la adulţi.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:***

*Tolperisonul este un medicament care acţionează asupra sistemului nervos central. Este indicat pentru tratamentul tonusului musculaturii scheletice crescut patologic după un accident vascular cerebral la adulţi.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAŢII:***

*• Pacienţii care suferă de insuficienţă renală sau hepatică severe*

*• Pacienţii care au alergie la tolperison, la medicamente care conţin eperison sau la oricare dintre celelalte componentele menţionate în prospectul medicamentului*

*• Pacienţii care suferă de Miastenia gravis*

*• Pacienţii care alăptează.*

***IV. TRATAMENT***

*Deşi tolperisonul este un compus cu acţiune centrală, potenţialul său de sedare (scădere a atenţiei) este mic. În cazul administrării concomitente cu alte relaxante musculare cu acţiune centrală, trebuie luată în considerare reducerea dozei de tolperison.*

*Comprimatele se administrează după mese, cu un pahar de apă. Consumul insuficient de alimente poate reduce efectul tolperisonului.*

*Dozele recomandate sunt de:*

*• 1 - 3 comprimate 50 mg tolperison de trei ori pe zi*

*• 1 comprimat 150 mg tolperison de trei ori pe zi*

***V. PRECAUŢII. ATENŢIONĂRI***

*• Tolperisonul poate* ***creşte efectele unor medicamente****, cum sunt: tioridazina (antipsihotic), tolderodina (utilizată pentru tratamentul incontinenţei urinare), venlaxflaxina (antidepresiv), atomoxetina (utilizată pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie - ADHD), desipramina (antidepresiv), dextrometorfanul (pentru suprimarea tusei), metoprololul (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi anginei pectorale (durerii în piept)), nebivololul (un beta- blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi insuficienţei cardiace) şi perfenazina (antipsihotic).*

*• Tolperisonul* ***măreşte efectul acidului niflumic****; de aceea trebuie luată în calcul reducerea dozei de acid niflumic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în cazul administrării concomitente.*

*• Reacţii de hipersensibilitate*

*Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul experienţei după punerea pe piaţă a medicamentelor care conţin tolperison au fost reacţii de hipersensibilitate. Reacţiile de hipersensibilitate au variat de la reacţii uşoare la nivelul pielii la reacţii sistemice severe (de exemplu şoc alergic).*

*Se pare că femeile, pacienţii mai în vârstă sau cei trataţi concomitent cu alte medicamente (în principal cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS) prezintă un risc mai mare de a prezenta reacţii de hipersensibilitate. De asemenea, pacienţii cu antecedente de alergie la medicamente, boli sau afecţiuni alergice (cum sunt: atopia, febra fânului, astmul bronşic, dermatita atopică cu nivele mari ale IgE în ser, urticaria) sau cei care suferă în acelaşi timp de infecţii virale sunt supuşi unui risc mai mare de a prezenta reacţie alergică la acest medicament.*

***Primele semne ale hipersensibilităţii sunt: înroşire a feţei, erupţie trecătoare pe piele, mâncărime severă la nivelul pielii (cu noduli), respiraţie şuierătoare, respiraţie dificilă, cu sau fără umflare a feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului, dificultate la înghiţire, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială mică, scădere rapidă a tensiunii arteriale.***

***VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI***

***Insuficienţă renală***

*Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei rinichilor şi a bolii dumneavoastră pe parcursul tratamentului cu tolperisonul deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.*

***Insuficienţă hepatică***

*Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei ficatului pe parcursul tratamentului cu tolperison deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.*

***VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI***

*Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care dezvoltă insuficienţă renală sau hepatică severe, sau reacţii alergice pe perioada tratamentului cu tolperison.*

***VIII. PRESCRIPTORI***

*Tratamentul cu tolperisonum trebuie iniţiat de către un medic în specialitatea neurologie, medicină fizică şi de reabilitare şi poate fi continuat şi de medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM***

***DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvenţă după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 şi 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalenţă de circa 1% la vârsta de 65 ani şi de 3,5% la 85 ani. Sindromul parkinsonian, definitoriu din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară, o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice) cât şi secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecţios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).*

*Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecinţa unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior şi care, progresând, determină la un moment dat o degenerescenţă şi a celulelor dopaminergice din substanţa neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activităţii motorii de la nivelul ganglionilor bazali.*

*Boala Parkinson primară este o afecţiune cu evoluţie progresivă, care începe cu mulţi ani înaintea debutului clinic şi care are o evoluţie continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.*

***DIAGNOSTICUL AFECŢIUNII***

*DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidenţierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu şi cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferenţial cu alte afecţiuni care pot avea un tablou clinic asemănător (v. Ghidul de diagnostic şi tratament al SNR).*

*Alături de examenul clinic, investigaţia de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigaţiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecţiunile însoţite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puţin un examen CT cerebral.*

***TRATAMENTUL AFECŢIUNII***

*În stadiile mai avansate de evoluţie, tratamentul este prin definiţie un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapă la altă reevaluare şi individualizare şi este în conformitate cu ghidurile de tratament internaţionale, adoptate şi de Societatea de Neurologie din România în ghidul naţional de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar şi celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieţii zilnice şi independenţa pacientului pentru efectuarea activităţilor curente.*

*O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienţi este apariţia complicaţiilor medicamentoase induse de medicaţia dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, creşte riscul de apariţie a fluctuaţiilor motorii şi non-motorii precum şi a diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienţii cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuaţii motorii şi/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază şi entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual şi cu rasagilină sau selegilină şi se tentează ajustarea dozelor şi ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.*

*Chiar în situaţia în care pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluţie este posibil ca intervalele de "off" să fie lungi şi/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.*

*Conform protocolului de tratament, în această situaţie se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa,* ***fie, cu cele mai eficiente rezultate clinice, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina)*** *(nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).*

***I. Indicaţie terapeutică:***

*Tratamentul fluctuaţiilor motorii (fenomenul "on-off") la pacienţii cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.*

***II. Criterii de includere în tratament:***

*În situaţia în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de "off", deşi pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina). Apomorfina este recomandată ca soluţie terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârşit de doză ("wearing-off"), pentru răspunsul de tip "delayed-on/no-on", pentru fenomenele de "off" (motorii şi non-motorii), pentru fenomenele de "on-off". (Ref. Ghidul de diagnostic şi tratament în boala Parkinson al Societăţii de Neurologie din România)*

*Pacienţii selectaţi pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome "off" şi să-şi injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziţie o persoană care îi îngrijeşte, capabilă să efectueze injecţia atunci când este necesar.*

*Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agonişti de dopamină.*

*De regulă, va trebui ca pacienţii trataţi cu apomorfină să înceapă să ia domperidonă cu cel puţin două zile înainte de iniţierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficace şi întreruptă cât mai curând posibil.*

*Înainte de a se decide iniţierea tratamentului cu domperidonă şi apomorfină, trebuie evaluaţi factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depăşesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de iniţierea tratamentului, precum şi în timpul tratamentului.*

*Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de iniţiere a tratamentului, ulterior, în funcţie de necesităţile clinice.*

***III. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament***

*• pacienţii care au contraindicaţie la apomorfină:*

*- pacienţii cu depresie respiratorie, demenţă, boli psihotice sau insuficienţă hepatică*

*- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani*

*• tratamentul cu apomorfină HCl nu trebuie administrat la pacienţii care prezintă un răspuns "on" la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.*

*• apomorfina nu trebuie administrat pacienţilor care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfină sau la orice excipienţi ai medicamentului.*

*• apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.*

***IV. Schema de tratament: doze şi mod de administrare***

***Mod de administrare***

*Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă (face obiectul unui contract cost-volum) se administrează pe cale subcutanată prin injecţie intermitentă, în bolus.*

*Apomorfina 5 mg/ml soluţie perfuzabilă în seringă preumplută unidoză - se administrează sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă*

***Doze***

***a) pentru administrarea subcutană, intermitentă***

***Determinarea dozei prag***

*Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:*

*1 mg de apomorfină HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 - 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau "off" iar pacientul trebuie ţinut sub observaţie timp de 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obţine un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfină HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ţinut sub observaţie timp de alte 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns adecvat.*

*Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecţii progresive, cu un interval de cel puţin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obţine un răspuns motor satisfăcător.*

***Stabilirea tratamentului***

*După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecţie subcutanată la nivelul părţii inferioare a abdomenului sau părţii externe a coapsei, la primele semne de apariţie ale unui episod "off". Modificarea dozei poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului.*

*Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.*

*Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, în mod obişnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 - 30 mg, administrată sub formă de 1 - 10 injecţii şi uneori nu mai puţin de 12 injecţii zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg, iar injecţiile administrate separat în bolus nu trebuie să depăşească 10 mg.*

***b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă***

*Pacienţii care au demonstrat un răspuns bun în perioada "on" (fără simptomatologie) în decursul etapei iniţiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecţii intermitente sau care necesită injecţii numeroase şi frecvente (mai mult de 10 injecţii zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe şi/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:*

*Selectarea tipului de minipompă şi/sau injectomat care trebuie utilizate şi stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesităţile particulare ale pacientului.*

***Determinarea dozei prag***

*Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniţia cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcţie de răspunsul individual zilnic. Creşterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depăşească 0,5 mg, la intervale de cel puţin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepţia cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopţii, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranţa la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puţin 4 ore pe timpul nopţii. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienţii să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar şi conform indicaţiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agonişti de dopamină.*

***Stabilirea tratamentului***

*Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la o persoană la alta, dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.*

*Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3 - 30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg.*

***V. PRECAUŢII. ATENŢIONĂRI***

*• Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudenţă la pacienţi cu boli renale, pulmonare sau cardiovasculare precum şi la persoane predispuse la greaţă şi vărsături. Se recomandă prudenţă suplimentară în timpul iniţierii tratamentului la pacienţii vârstnici şi/sau debilităţi.*

*• Deoarece administrarea de apomorfină poate provoca hipotensiune arterială, chiar şi în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenţie la pacienţii cu cardiopatie preexistentă sau la pacienţii cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele, în special la pacienţii cu hipotensiune posturală preexistentă.*

*• Deoarece administrarea de apomorfină, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudenţă atunci când se tratează pacienţi cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluaţi cu atenţie factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanţi includ afecţiuni cardiace preexistente grave, de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicaţiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitaţii, sincopă sau cvasisincopă.*

*• Pacienţii trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la hipokaliemie, de exemplu gastroenterita sau iniţierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluaţi factorii de risc.*

*• Administrarea de apomorfină este asociată cu reacţii subcutanate locale. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularităţi sau induraţii.*

*• La pacienţii cărora li s-a administrat apomorfină s-au raportat anemie hemolitică şi trombocitopenie. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca şi în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.*

*• Se impune prudenţă când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele neuroleptice pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. Interacţiunea între clozapină şi apomorfină este posibilă; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicaţiilor neuropsihice. Chiar şi în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potenţa efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaşte faptul că prelungesc intervalul QT.*

*• Problemele neuropsihice coexistă la mulţi pacienţi cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfină. Se impune o atenţie specială atunci când se administrează apomorfină la aceşti pacienţi.*

*• Administrarea de apomorfină a fost asociată cu apariţia somnolenţei şi cu apariţia episoadelor de somn cu debut brusc, în special la pacienţii cu boală Parkinson. Pacienţii trebuie informaţi asupra acestui lucru şi sfătuiţi să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfină. Pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.*

*• Tulburări ale controlului impulsurilor - Pacienţii trebuie monitorizaţi regulat pentru dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienţii şi îngrijitorii trebuie să fie conştientizaţi de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependenţa patologică de jocurile de noroc, creşterea libidoului, hipersexualitatea, cumpăratul compulsiv, creştere necontrolată a apetitului şi consumul compulsiv de alimente pot apărea la pacienţii trataţi cu agonişti dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.*

*• Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienţi trataţi cu apomorfină. Înainte de iniţierea tratamentului, pacienţii şi îngrijitorii trebuie să fie avertizaţi cu privire la riscul potenţial de apariţie a SDD.*

*Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă în pen multidoză conţine bisulfit de sodiu, care poate provoca rareori reacţii alergice severe şi bronhospasm. Apomorfina Pen 10 mg/ml conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esenţă "fără sodiu".*

***VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI***

*Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc şi care sunt nevoiţi să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienţii cu tulburări ale controlului impulsurilor.*

***VII. PRESCRIPTORI:***

*Tratamentul cu apomorfină trebuie iniţiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul bolii Parkinson.*

**#M4**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 297 cod (N07XX06): DCI TETRABENAZINUM***

*Tetrabenazina este un medicament care acţionează la nivelul sistemului nervos central, probabil printr-o depleţie reversibilă a monoaminelor cerebrale.*

***I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ***

*Tratamentul simptomatic al mişcărilor involuntare în boala Huntington.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT***

*• Vârsta > 18 ani*

*• Pacient cu diagnostic confirmat de boala Huntington care prezintă mişcări involuntare (de tip coreic, atetozic, etc.) care interferă cu calitatea vieţii acestuia*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAŢII***

*• Pacienţii alergici la tetrabenazină*

*• Pacienţii trataţi cu rezerpină*

*• Pacienţii trataţi cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO)*

*• Pacienţii cu afecţiuni hepatice*

*• Pacienţii diagnosticaţi cu boală Parkinson*

*• Pacienţii diagnosticaţi cu depresie*

*• Pacienţii care prezintă ideaţie de auto-vătămare sau suicide*

*• Pacientele care alăptează*

*• Pacienţii diagnosticaţi cu feocromocitom*

*• Pacienţii diagnosticaţi cu o tumoră dependent de prolactină (de ex. cancer mamar, tumori hipofizare)*

***IV. TRATAMENT***

*Comprimatele se administrează cu un pahar cu apă. Tratamentul se începe cu jumătate de comprimat de 25 de mg o dată pe zi (12,5 mg tetrabenazină), frecvenţa administrării poate fi crescută la până la trei doze pe zi şi doza poate fi escaladată treptat, cu câte o jumătate de comprimat la 3 - 4 zile, până la doza maximă admisă, de 8 comprimate (200 de mg) zilnic sau până la apariţia efectelor adverse (sedare, parkinsonism, depresie). Dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mişcărilor involuntare este puţin probabil ca această ameliorare să survină ulterior.*

***V. PRECAUŢII. ATENŢIONĂRI***

*Nu se recomandă a se prescrie Tetrabenazina în asociere cu următoarele medicamente: levo-dopa, rezerpină, inhibitori de MAO-B, anumite antidepresive, opioizi, beta-blocante, antihipertensive, hipnotice, neuroleptice.*

*Se recomandă abţinerea de la consumul de alcool pe tot parcursul tratamentului cu tetrabenazină.*

*Antidepresivele care inhibă CYP2D6 (fluoxetină, paroxetină, terbinafină, moclobemidă, chinidină) pot creşte concentraţiile plasmatice ale metabolitului activ al tetrabenazinei şi dozele au nevoie de ajustare adesea.*

*Tetrabenazina nu trebuie administrată în timpul sarcinii şi alăptării.*

*Este posibil ca tetrabenazina să inducă somnolenţă la anumiţi pacienţi şi în acest fel să interfere cu capacitatea de a conduce vehicule şi utilaje, există însă o variabilitate de răspuns individual importantă.*

***VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI***

*Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale (scăderea tensiunii arteriale este un efect advers care apare la până 10% dintre pacienţi). Pacienţii trebuie urmăriţi pentru detectarea apariţiei efectelor adverse celor mai frecvente, şi anume somnolenţa (mai ales la doze mari), depresia, parkinsonismul.*

***VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI***

*Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în condiţia:*

*• alergiei la tetrabenazină*

*• apariţiei unor reacţii adverse semnificative, care interferă cu calitatea vieţii pacienţilor (somnolenţă, depresie, parkinsonism, etc.).*

*• dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mişcărilor involuntare*

***VIII. PRESCRIPTORI***

*Tratamentul cu tetrabenazină trebuie iniţiat/recomandat/continuat de către un medic din specialitatea neurologie.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM***

***I. INDICAŢII TERAPEUTICE***

*Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 2 ani şi peste cu genotip homozigot pentru mutaţia F508del la nivelul genei CFTR.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE***

*- Pacienţii diagnosticaţi cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutaţia F508 prin test genetic*

*- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)*

*- Vârsta de 2 ani şi peste*

*- Consimţământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii sau părinţii, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere şi de oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*- Vârsta sub 2 ani*

*- Pacienţii cu fibroză chistică şi genotip heterozigot F508*

*- Refuzul semnării consimţământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

*- Pacienţii cu intoleranţă la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)*

***IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI***

***1. Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 faţă de valoarea iniţială)***

***2. Pacient necompliant la evaluările periodice***

***3. Renunţarea la tratament din partea pacientului***

***4. Întreruperea din cauza reacţiilor adverse (altele decât cele respiratorii)***

***5. Creşteri semnificative ale transaminazelor*** *(de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creşte de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului şi se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.*

***V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE***

*Lumacaftor/ivacaftor se poate iniţia doar de către medicii cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul fibrozei chistice şi doar la pacienţii cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa acestui genotip.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Vârstă | Doza | Doza zilnică |*

*| | | totală |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 - 5 ani | 1 plic de Lumacaftor 100 mg/ | lumacaftor 200 mg/|*

*| < 14 kg | Ivacaftor 125 mg la 12 ore | ivacaftor 250 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 - 5 ani | 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor | lumacaftor 300 mg/|*

*| >/= 14 kg | 188 mg la interval de 12 ore | ivacaftor 376 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Între 6 şi| 2 comprimate de lumacaftor 100 mg/ | lumacaftor 400 mg/|*

*| 11 ani | ivacaftor 125 mg la interval de 12 | ivacaftor 500 mg |*

*| | ore | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 12 ani şi | 2 comprimate de lumacaftor 200 mg/ | lumacaftor 800 mg/|*

*| peste | ivacaftor 125 mg la interval de 12 | ivacaftor 500 mg |*

*| | ore | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Administrare:***

*Medicaţia trebuie administrată sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau o gustare la care se asociază enzime pancreatice.*

*Plicurile trebuie amestecate într-o lingură (aproximativ 5 ml) de alimente semisolide sau lichide (de exemplu iaurt, piure de fructe, lapte, suc şi consumate în interval de 1 oră de la amestecare.*

*Comprimate: Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.*

***Nu se administrează cu suc de grapefruit sau de portocale roşii, ceai de sunătoare.***

***Contraindicaţii*** *- hipersensibilitate la substanţele active sau excipienţi*

***Atenţionări şi precauţii speciale:***

*Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză şi ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.*

*Dozele de Lumacaftor/Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A şi la pacienţii cu afectare hepatică sau renală semnificativă.*

*În eventualitatea unei creşteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creşte de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă şi trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creşterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.*

***Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienţii cu afectare hepatică***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Afectare | Ajustare doză | Doza zilnică totală |*

*| hepatică | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectare |* ***Nu necesită ajustarea*** *| Pentru pacienţii între 2 -|*

*| uşoară |* ***dozei!*** *| 5 ani şi < 14 kg |*

*| (Child-Pugh| | lumacaftor 200 mg/ |*

*| Class A) | | ivacaftor 250 mg |*

*| | | Pentru pacienţii între 2 -|*

*| | | 5 ani >/= 14 kg lumacaftor|*

*| | | 300 mg/ivacaftor 376 mg |*

*| | | Pentru pacienţii cu vârsta|*

*| | | cuprinsă între 6 şi 11 ani|*

*| | | 400 mg lumacaftor + 500 mg|*

*| | | ivacaftor |*

*| | | Pentru pacienţii cu vârsta|*

*| | | de 12 ani şi peste 800 mg |*

*| | | lumacaftor + 500 mg |*

*| | | ivacaftor |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectare | Pentru pacienţii între 2 - | |*

*| moderată | 5 ani şi < 14 kg | |*

*| (Child-Pugh| 1 plic de Lumacaftor 100 | |*

*| Class B) | mg/Ivacaftor 125 mg | |*

*| | dimineaţa şi un plic seara | |*

*| | în zile alternative | |*

*| | Pentru pacienţii între 2 - | |*

*| | 5 ani >/= 14 kg | |*

*| | 1 plic lumacaftor 150 mg/ | |*

*| | ivacaftor 188 mg dimineaţa | |*

*| | şi un plic seara în zile | |*

*| | alternative | |*

*| | Pentru pacienţii cu vârsta | Pentru pacienţii cu vârsta|*

*| | cuprinsă între 6 şi 11 ani | cuprinsă între 6 şi 11 ani|*

*| | 2 comprimate de 100 mg/125 | 300 mg lumacaftor + 375 mg|*

*| | mg dimineaţa + 1 comprimat | ivacaftor |*

*| | de 100 mg/125 mg seara (12 | |*

*| | ore mai târziu) | |*

*| | Pentru pacienţii cu vârsta | Pentru pacienţii cu vârsta|*

*| | de 12 ani şi peste | de 12 ani şi peste 600 mg |*

*| | 2 comprimate de 200 mg/125 | lumacaftor + 375 mg |*

*| | mg dimineaţa + 1 comprimat | ivacaftor |*

*| | de 200 mg/125 mg seara (12 | |*

*| | ore mai târziu) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectare | Pentru pacienţii între 2 - | |*

*| hepatică | 5 ani şi < 14 kg | |*

*| severă | 1 plic de Lumacaftor 100 | |*

*| (Child-Pugh| mg/Ivacaftor 125 mg | |*

*| clasa C) | dimineaţa | |*

*| | Pentru pacienţii între 2 - | |*

*| | 5 ani >/= 14 kg 1 plic | |*

*| | lumacaftor 150 mg/ | |*

*| | ivacaftor 188 mg dimineaţa | |*

*| | | |*

*| | Pentru pacienţii cu vârsta | Pentru pacienţii cu vârsta|*

*| | cuprinsă între 6 şi 11 ani | cuprinsă între 6 şi 11 ani|*

*| | 1 comprimat de 100 mg/125 | 200 mg lumacaftor + 250 mg|*

*| | mg dimineaţa + 1 comprimat | ivacaftor sau o doză |*

*| | de 100 mg/125 mg seara (12 | zilnică redusă |*

*| | ore mai târziu) sau o doză | |*

*| | zilnică redusă | |*

*| | Pentru pacienţii cu vârsta | Pentru pacienţii cu vârsta|*

*| | de 12 ani şi peste | de 12 ani şi peste 400 mg |*

*| | 1 comprimat de 200 mg/125 | lumacaftor + 250 mg |*

*| | mg dimineaţa + 1 comprimat | ivacaftor sau o doză |*

*| | de 200 mg/125 mg seara (12 | zilnică redusă |*

*| | ore mai târziu) sau o doză | |*

*| | zilnică redusă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Administrarea nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăşi riscurile.*

***Reacţii adverse respiratorii***

*Reacţiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul şi respiraţia anormală) au fost mai frecvente în timpul iniţierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienţii cu afectare respiratorie severă. Experienţa clinică la pacienţii cu FEV1 < 40% este limitată şi se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienţi în timpul iniţierii terapiei. Nu există experienţă privind iniţierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienţii care manifestă o exacerbare pulmonară şi, ca atare, iniţierea tratamentului la pacienţii care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.*

*Efect asupra tensiunii arteriale*

*S-a observat creşterea tensiunii arteriale la unii pacienţi trataţi cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toţi pacienţii, pe durata tratamentului.*

*Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.*

***Tabel 2. Interacţiuni medicamentoase***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament*** *|* ***Efect asupra LUM/IVA*** *|* ***Recomandare*** *|*

*| |* ***şi respectiv a*** *| |*

*| |* ***medicamentului*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| montelukast | ↔ LUM, IVA | Nu se recomandă ajustarea |*

*| | ↓ montelukast | dozei de montelukast, |*

*| | | monitorizarea clinică la |*

*| | | administrarea concomitentă|*

*| | | lumacaftor/ivacaftor poate|*

*| | | reduce eficacitatea |*

*| | | montelukast. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| fexofenadină | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară |*

*| | ↑ sau ↓ fexofenadină | ajustarea dozei de |*

*| | | fexofenadină pentru a |*

*| | | obţine efectul clinic |*

*| | | dorit. Lumacaftor/ |*

*| | | ivacaftor poate modifica |*

*| | | expunerea la fexofenadină.|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| eritromicină | ↔ LUM | Alternativă la |*

*| | ↑ IVA | eritromicină = |*

*| | ↓ eritromicină | azitromicina. Lumacaftor/ |*

*| | | ivacaftor poate reduce |*

*| | | eficacitatea eritromicinei|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| claritromicină, | ↔ LUM | Nu se recomandă ajustarea |*

*| telitromicină | ↑ IVA | dozei de LUM/IVA atunci |*

*| | telitromicină ↓ | când este iniţiat |*

*| | claritromicină ↓ | tratamentul cu |*

*| | | claritromicină sau |*

*| | | telitromicină la pacienţii|*

*| | | la care se administrează |*

*| | | în momentul respectiv |*

*| | | lumacaftor/ivacaftor. |*

*| | | Doza de LUM/IVA trebuie |*

*| | | redusă la un comprimat pe |*

*| | | zi în prima săptămână de |*

*| | | tratament atunci când |*

*| | | tratamentul cu LUM/IVA |*

*| | | este iniţiat la pacienţii |*

*| | | la care se administrează |*

*| | | în momentul respectiv |*

*| | | aceste antibiotice. |*

*| | | Alternativă = |*

*| | | azitromicină. |*

*| | | LUM/IVA poate reduce |*

*| | | eficacitatea acestor |*

*| | | antibiotice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| carbamazepină, | ↔ LUM | Utilizarea concomitentă de|*

*| fenobarbital, | ↓ IVA | LUM/IVA cu aceste |*

*| fenitoină | ↓ carbamazepină, | anticonvulsivante nu este |*

*| | fenobarbital, | recomandată. |*

*| | fenitoină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| itraconazol, | ↔ LUM | Nu se recomandă ajustarea |*

*| ketoconazol, | ↑ IVA | dozei de LUM/IVA atunci |*

*| posaconazol, | ↓ itraconazol, | când este iniţiat |*

*| voriconazol | ketoconazol | tratamentul cu aceste |*

*| | ↓ posaconazol | antifungice la pacienţii |*

*| | | la care se administrează |*

*| | | în momentul respectiv LUM/|*

*| | | IVA. |*

*| | | Doza de LUM/IVA trebuie |*

*| | | redusă la un comprimat pe |*

*| | | zi în prima săptămână de |*

*| | | tratament atunci când |*

*| | | tratamentul este iniţiat |*

*| | | la pacienţii la care se |*

*| | | administrează în momentul |*

*| | | respectiv aceste |*

*| | | antifungice. |*

*| | | Utilizarea concomitentă de|*

*| | | LUM/IVA cu aceste |*

*| | | antifungice nu este |*

*| | | recomandată. Pacienţii |*

*| | | trebuie monitorizaţi atent|*

*| | | pentru depistarea |*

*| | | eventualelor infecţii |*

*| | | fungice invazive. |*

*| | | LUM/IVA poate reduce |*

*| | | eficacitatea acestor |*

*| | | antifungice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| fluconazol | ↔ LUM | Nu se recomandă ajustarea |*

*| | ↑ IVA | dozei de LUM/IVA atunci |*

*| | ↓ fluconazol | când se administrează |*

*| | | concomitent cu fluconazol.|*

*| | | Poate fi necesară o doză |*

*| | | mai mare de fluconazol |*

*| | | pentru a obţine efectul |*

*| | | clinic dorit, LUM/IVA |*

*| | | poate reduce eficacitatea |*

*| | | fluconazol |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ibuprofen | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară o doză |*

*| | ↓ ibuprofen | mai mare de ibuprofen |*

*| | | pentru a obţine efectul |*

*| | | clinic dorit, LUM/IVA |*

*| | | poate reduce eficienţa |*

*| | | ibuprofen |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| rifabutină, | ↔ LUM | Utilizarea concomitentă nu|*

*| rifampicină, | ↓ IVA | este recomandată. |*

*| rifapentină | ↓ rifabutină | Expunerea la ivacaftor va |*

*| | ↔ rifampicină, | fi scăzută, ceea ce poate |*

*| | rifapentină | reduce eficacitatea LUM/ |*

*| | | IVA. |*

*| | | Poate fi necesară o doză |*

*| | | mai mare de rifabutină |*

*| | | pentru a obţine efectul |*

*| | | clinic dorit, LUM/IVA |*

*| | | poate reduce eficacitatea |*

*| | | rifabutinei. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| midazolam, | ↔ LUM, IVA | Utilizarea concomitentă |*

*| triazolam | ↓ midazolam, | LUM/IVA nu este |*

*| | triazolam | recomandată, reduce |*

*| | | eficacitatea acestora |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Contraceptive | ↓ etinil estradiol, | Contraceptivele hormonale |*

*| hormonale: etinil| noretindronă şi alţi | nu trebuie luate în |*

*| estradiol, | progestogeni | considerare ca metodă de |*

*| noretindronă şi | | contracepţie eficace |*

*| alţi progestogeni| | atunci când sunt |*

*| | | administrate concomitent |*

*| | | cu LUM/IVA, deoarece le |*

*| | | poate reduce eficacitatea.|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ciclosporină, | ↔ LUM, IVA | Utilizarea concomitentă nu|*

*| everolimus, | ↓ ciclosporină, | este recomandată. LUM/IVA |*

*| sirolimus, | everolimus, | reduce eficacitatea |*

*| tacrolimus | sirolimus, tacrolimus| acestora. |*

*| (utilizate după | | Utilizarea de lumacaftor/ |*

*| transplantul de | | ivacaftor la pacienţii cu |*

*| organe) | | transplant de organe nu a |*

*| | | fost studiată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Inhibitori ai | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară o doză |*

*| pompei de | ↓ esomeprazol, | mai mare de inhibitori ai |*

*| protoni: | lansoprazol, | pompei de protoni pentru a|*

*| esomeprazol, | omeprazol | obţine efectul clinic |*

*| lansoprazol, | | dorit. LUM/IVA poate |*

*| omeprazol | | reduce eficacitatea |*

*| | | acestora. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Remedii din | ↔ LUM ↓ IVA | Utilizarea concomitentă nu|*

*| plante: sunătoare| | este recomandată. |*

*| (Hypericum | | |*

*| perforatum) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| digoxină | ↔ LUM, IVA | Concentraţia serică a |*

*| | ↑ sau ↓ digoxină | digoxinei trebuie |*

*| | | monitorizată şi doza |*

*| | | trebuie stabilită treptat |*

*| | | pentru a obţine efectul |*

*| | | clinic dorit. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| dabigatran | ↔ LUM, IVA | Monitorizarea clinică |*

*| | ↑ sau ↓ dabigatran | adecvată în cazul |*

*| | | administrării |*

*| | | concomitente, poate fi |*

*| | | necesară ajustarea dozei |*

*| | | de dabigatran |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Warfarină şi | ↔ LUM, IVA | Monitorizare INR pentru |*

*| derivaţi | ↑ sau ↓ warfarină | evaluarea efectului |*

*| | | warfarinei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Antidepresive: | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară o doză |*

*| citalopram, | ↓ citalopram, | mai mare de antidepresive |*

*| escitalopram, | escitalopram, | pentru a obţine efectul |*

*| sertralină | sertralină | clinic dorit. LUM/IVA |*

*| | | poate reduce eficacitatea |*

*| | | acestora. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| bupropionă | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară o doză |*

*| | ↓ bupropionă | mai mare de bupropionă |*

*| | | pentru a obţine efectul |*

*| | | clinic dorit. LUM/IVA |*

*| | | poate reduce eficacitatea |*

*| | | acesteia. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Corticosteroizi | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară o doză |*

*| sistemici: | ↓ metilprednisolon, | mai mare de |*

*| metilprednisolon,| prednison | corticosteroizi sistemici |*

*| prednison | | pentru a obţine efectul |*

*| | | clinic dorit. LUM/IVA |*

*| | | poate reduce eficacitatea |*

*| | | acestora. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Blocante ale | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară |*

*| receptorilor H2: | ↑ sau ↓ ranitidină | ajustarea dozei de |*

*| ranitidină | | ranitidină pentru a obţine|*

*| | | efectul clinic dorit. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hipoglicemiante | ↔ LUM, IVA | Poate fi necesară o doză |*

*| orale: | ↓ repaglinidă | mai mare de repaglinidă |*

*| repaglinidă | | pentru a obţine efectul |*

*| | | clinic dorit. LUM/IVA |*

*| | | poate reduce eficacitatea |*

*| | | acesteia. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Notă: ↑ = creştere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.*

*Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.*

*Cât priveşte sarcina şi alăptarea nu există date suficiente.*

*Poate produce ameţeală, deci este necesară prudenţă în timpul condusului la aceşti pacienţi.*

***Pacienţii care primesc inhibitori puternici CYP3A necesită ajustarea dozelor***

*Dacă la iniţierea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor pacienţii primesc deja inhibitori puternici CYP3A se recomandă administrarea astfel:*

*• Vârsta 2 - 5 ani 1 plic din doza recomandată funcţie de greutate în zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandată normal*

*• Peste 6 ani: 1 comprimat zilnic din doza recomandată în funcţie de vârstă 1 săptămână apoi se vor administra dozele recomandate în mod normal*

*Dacă pacienţii au întrerupt mai mult de 1 săptămână tratamentul cu Lumacaftor/Ivacaftor şi primesc în continuare tratament cu inhibitori puternici CYP3A reintroducerea tratamentului cu modulator CFTR se efectuează după aceleaşi recomandări de mai sus.*

***VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFTOR/IVACAFTOR***

*La* ***includerea în tratamentul*** *cu LUMACAFTOR/IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:*

*- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezenţa genotipului homozigot DF508*

*- Evaluarea clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială* ***(anexa 1)***

*- Consimţământul informat al pacientului (reprezentant legal)* ***(anexa 3)***

***Monitorizarea pacientului*** *pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:*

*- Evaluarea la iniţierea tratamentului* ***(anexa 1)***

*- Evaluarea la fiecare 3 luni de la iniţierea tratamentului în primul an şi apoi anual* ***(anexa 2)***

*Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la iniţierea acestuia se va face anual conform fişei de monitorizare - (anexa 2).*

*Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală şi de complicaţiile bolii de fond.*

***VII. PRESCRIPTORI:***

*Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului şi vor emite prima prescripţie medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menţionăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, reţeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durata diferită de timp).*

*Este recomandat ca medicii care iniţiază tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condiţiile necesare monitorizării adecvate pentru aceşti pacienţi.*

*După iniţierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă de medicul care iniţiază tratamentul.*

*Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament şi 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).*

***DOSARUL DE INIŢIERE A TRATAMENTULUI*** *trebuie să cuprindă următoarele documente:*

*1.* ***Datele de identificare*** *(copii după certificat de naştere, carte de identitate)*

*2.* ***Consimţământul informat*** *al părintelui (tutorelui legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3)*

*3.* ***Bilet de externare*** *sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză*

*4.* ***Buletin de testare genetică*** *care să ateste genotip homozigot F508*

*5.* ***Evaluarea iniţială*** *- clinică şi paraclinică (****anexa 1****)*

*6.* ***Tratament concomitent*** *(care ar impune modificarea dozelor terapeutice)*

**#M12**

ANEXA 1

***Unitatea Sanitară***

*..................................................................*

***Fişa de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prenume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data naşterii | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data evaluării | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adresa | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asigurat la CAS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Telefon, email | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nume, prenume mama/tata/tutore | |*

*| legal | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic complet | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic genetic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul sudorii | |*

*| (valoare/tip de aparat) - opţional | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Antecedente personale fiziologice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Antecedente personale patologice | |*

*| semnificative | |*

*| (afectare pulmonară, digestivă, | |*

*| complicaţii) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date clinice: Greutate, talie, | |*

*| examen clinic general - elemente | |*

*| patologice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date paraclinice | obligatorii la iniţierea |*

*| | tratamentului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Test genetic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ecografie hepatică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spirometrie (la vârsta >/= 6 ani) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data efectuării | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FVC | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FEV1 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tensiune arterială | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen oftalmologic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Test de sarcină (dacă e cazul) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*SE RECOMANDĂ:*

*Lumacaftor/Ivacaftor - doza: .........................*

*Perioada ......................................................*

*Medic:*

*Semnătura, parafă:*

*Data completării Fişei de iniţiere:*

**#M12**

ANEXA 2

***Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumicaftor/Ivacaftor***

***Unitatea sanitară***

***..........................................................***

*Tip evaluare*

*[ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ] 12 luni;*

*Anul iniţierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor: .................*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prenume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data naşterii (ZZ/LL/AAAA) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data evaluării(ZZ/LL/AAAA) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adresă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asigurat la CAS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Telefon, email | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nume, prenume mamă/tată/tutore | |*

*| legal | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic complet | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date clinice: Greutate, Talie, | |*

*| Examen clinic general - elemente | |*

*| patologice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date paraclinice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ecografie hepatică# | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tensiune arterială | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spirometrie (la vârsta >/= 6 ani) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data efectuării | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FVC | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FEV1 (la vârsta de peste 6 ani) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen oftalmologic\* | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* la 12 luni*

*# la 6 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică - la 3 luni*

*SE RECOMANDĂ:*

*Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor*

*- forma farmaceutică ................................*

*- doza: ................... perioada ...................*

*Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor*

*Motivele care au dus la întreruperea tratamentului:*

*Medic curant:*

*Semnătură, parafă:*

*Data completării Fişei de monitorizare:*

**#M12**

ANEXA 3

***FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFTOR/IVACAFTOR (ORKAMBI)***

*Subsemnatul(a) ......................................................., cu CI/BI ............................ pacient/părinte/tutore legal al copilului ................................................... cu CNP .............................. diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplineşte criteriile de includere) am fost informat de către ............................................. privind tratamentul medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).*

*Orkambi este un medicament care conţine următoarele substanţe active: lumacaftor şi ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) granule este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 2 ani şi peste, cu genotip homozigot pentru mutaţia F508del la nivelul genei CFTR. Pentru copiii cu vârsta de 6 ani şi peste se administrează Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate. Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse.*

***Reacţii adverse foarte frecvente*** *(pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţii de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, ameţeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creşterea producţiei de spută, dureri abdominale, diaree, greaţă, suprainfecţii bacteriene.*

***Reacţii adverse frecvente*** *(pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulenţă, vărsături, creşteri ale valorilor transaminazelor, erupţie cutanată tranzitorie, formaţiuni la nivelul sânilor, menstruaţie neregulată, dismenoree, metroragie.*

***Reacţii adverse mai rar întâlnite:*** *hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamaţie la nivel mamelonar.*

*Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.*

*Orkambi poate afecta modul de acţiune al altor medicamente!*

*Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Orkambi.*

*Spuneţi medicului dacă primiţi dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Medicament | Indicaţie | Da |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Rifampicină | tratamentul tuberculozei | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Fenobarbital, | inducerea somnului, prevenirea convulsiilor | |*

*| Carbamazepină, | | |*

*| Fenitoină | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Ketoconazol, | tratamentul infecţiilor fungice | |*

*| Itraconazol, | | |*

*| Posaconazol, | | |*

*| Fluconazol | | |*

*| Voriconazol, | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Claritromicină | tratamentul infecţiilor bacteriene | |*

*| Eritromicină | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Digoxină | tratamentul sau prevenţia insuficienţei | |*

*| | cardiace | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Ciclosporină, | tratament imunosupresiv specific post | |*

*| Everolimus, | transplant de organ, anti-tumorale | |*

*| Sirolimus, | | |*

*| Tacrolimus | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Corticoizi doze| tratamentul afecţiunilor inflamatorii asociate| |*

*| mari | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Warfarină şi | profilaxia embolismului, tulburări de ritm | |*

*| derivaţi | cardiac | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*Aceste medicamente influenţează eficienţa Orkambi şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.*

*Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică conform recomandărilor de monitorizare la 3, 6, 9 şi 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcţie de evoluţia pacientului.*

*Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligaţia de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost iniţiat tratamentul şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient) sau la solicitarea medicului curant.*

*În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, obligaţii care mi-au fost comunicate de către medicul curant, acesta are dreptul de a mă exclude (sau a exclude copilul meu) din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.*

*În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depăşesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.*

*Sunt de acord să respect condiţiile de includere în programul de tratament cu Orkambi.*

*Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de către medic şi de către asistenta medicală privind modul de administrare.*

*După iniţierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).*

*Pacient:*

*Semnătura:*

*Părinte/Tutore legal:*

*Semnătura:*

*Medic curant:*

*Semnătură:*

*Data:*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 299, cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM***

***I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)***

*Acidul obeticolic (Ocaliva) este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (cunoscută şi sub denumirea de ciroză biliară primitivă (CBP) în combinaţie cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulţi cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulţi care nu pot tolera UDCA.*

***II. Criterii de includere***

*Pacienţi adulţi cu colangită biliară primitivă (ciroză biliară primitivă) cu răspuns inadecvat la UDCA sau care nu tolerează UDCA (conform definiţiilor de mai jos).*

*Diagnosticul CBP stabilit pe existenţa a cel puţin 2 din 3 criterii:*

*1. Creşterea cronică şi persistentă (> 6 luni) a fosfatazei alcaline (ALP) la pacienţi cu examinare ecografică normală a căilor biliare*

*2. AMA pozitiv la imunofluorescenţa cu un titru > 1/40 sau AMA-M2 pozitiv sau ANA specifici CBP (gp-210, sp-100) pozitivi*

*3. Histologie hepatică ce decelează colangita obstructivă nonsupurativă şi distrugerea căilor biliare interlobulare*

*Definiţia răspunsului inadecvat la UDCA:*

*- Pacientul a primit UDCA în doza 13 - 15 mg/kg/zi timp de 12 luni în doza constantă şi stabilă şi prezintă una din următoarele caracteristici:*

*• ALP > 1,5 \* valoarea normală*

*• Bilirubina totală > valoarea normală*

*Definiţia intoleranţei la UDCA: existenţa reacţiilor adverse ce nu permit continuarea UDCA - de exemplu diaree incoercibilă sau neexplicată; prurit sever*

***III. Criterii de excludere/contraindicaţii***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.*

*2. Obstrucţie biliară documentată imagistic*

*3. Ciroza decompensată (Scor Child-Pugh B sau C) sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de iniţierea tratamentului.*

***IV. Evaluarea preterapeutică***

*Înainte de iniţierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie evaluat şi cunoscut stadiul bolii hepatice.*

*În acest sens pacienţii trebuie să efectueze:*

*1. Teste de evaluare a fibrozei hepatice (una din metodele):*

*- Puncţie biopsie hepatică*

*- Elastografie hepatică (evaluată prin orice tip de elastografie: tranzitorie, pSWE, 2D-SWE)*

*2. Ecografie abdominală (pentru diagnosticul diferenţial colestaza intra vs extrahepatică)*

*3. Testarea serologică*

*- AMA sau ANA specific CBP (margini perinucleare, puncta nucleare, centromere) (prin imunofluorescenţă > 1/40)*

*- AMA-M2 pozitiv prin testare ELISA*

*- Ac anti gp210 sau anti-sp100 sau anti-centromer pozitivi prin teste ELISA*

*4. Determinarea serică a IgM, fosfatazei alcaline, GGT, AST, ALT, bilirubina totală şi directă, albumina, INR, creatinina, hemograma, calculul scorului Child-Pugh în cazul diagnosticului de ciroză hepatică*

*5. Colangio-IRM pentru a exclude colangita sclerozantă primitivă sau alte cauze de c olestază*

*Medicul prescriptor trebuie să evalueze şi eventuala co-existenţa unor afecţiuni hepatice asociate care ar putea influenţa răspunsul terapeutic - overlap cu hepatita autoimună sau colangita sclerozantă primitivă, infecţii virale B/C, boala Wilson, hemocromatoza, boala alcoolică hepatică, deficit de alpha 1 antitripsina.*

*Tratamentul cu acid obeticolic nu trebuie iniţiat dacă pacientul are ciroză decompensată sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de începerea tratamentului.*

***V. Doze şi mod de administrare***

*Doze*

*Doza iniţială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienţii care nu au obţinut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) şi/sau bilirubinei totale şi care tolerează acidul obeticolic se efectuează creşterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.*

*Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienţii cărora li se administrează acid obeticolic.*

*Gestionarea şi ajustarea dozei în caz de prurit sever*

*Strategiile de management includ adăugarea de răşini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice.*

*Pentru pacienţi care prezintă intoleranţă severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:*

*Doza de acid obeticolic poate fi redusă la:*

*- 5 mg o dată la două zile, pentru pacienţi care nu tolerează 5 mg o dată pe zi*

*- 5 mg o dată pe zi, pentru pacienţi care nu tolerează 10 mg o dată pe zi*

*• Doza de acid obeticolic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.*

*• Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obţine răspunsul optim.*

*Co-administrarea de răşini care leagă acizii biliari*

*Pentru pacienţii care iau răşini care leagă acizii biliari (de exemplu colestiramina), se va administra acid obeticolic cu cel puţin 4 până la 6 ore înainte de sau de la 4 până la 6 ore după luarea unei răşini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Reacţii adverse hepatotoxice*

*S-au observat creşteri de alanin aminotransferază (ALT) şi aspartat aminotransferază (AST) la pacienţii care iau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice şi simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar şi în prima lună de tratament. Reacţiile adverse hepatotoxice au fost observate în principal la doze mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg o dată pe zi. După punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică gravă şi deces în cazul unei frecvenţe mai mari de administrare a acidului obeticolic decât cea recomandată în cazul pacienţilor cu scădere moderată sau severă a funcţiei hepatice.*

*După iniţierea tratamentului, toţi pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator şi clinice* ***şi se opreşte definitiv tratamentul cu acid obeticolic la pacienţii care prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C****.*

*Pruritul*

*Cel mai frecvent şi relevant clinic efect advers asociat cu administrarea OCA este pruritul, a cărui frecvenţă şi severitate depinde de doza de OCA.*

*Strategiile de management includ adăugarea de răşini care leagă acizii biliary (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenţei dozelor şi/sau întreruperea temporară a dozelor cu reluarea dozei de 5 mg şi ulterior creşterea la 10 mg sugerând că apare acomodarea pruritului cu titrarea progresivă a dozei.*

***VI. Perioada de administrare şi monitorizarea tratamentului***

*Tratament cronic.*

*Tratamentul necesită monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor - la 3 luni pacienţii cu ciroză hepatică clasa Child Pugh A, la 6 luni pacienţii cu F0 - F3 şi apoi anual.*

*Pacienţii cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidenţiază agravarea funcţiei hepatice şi/sau progresia la ciroză sau cei cu ciroză hepatică clasa Child Pugh B/C trebuie monitorizaţi mai atent la o lună de la iniţierea terapiei cu OCA timp de 3 luni, apoi la fiecare 3 luni.*

***VII. Întreruperea tratamentului***

*Se opreşte tratamentul la pacienţii cu CBP şi cu ciroza decompensată cărora li se administrează în prezent acid obeticolic.*

*Se opreşte definitiv tratamentul la pacienţii care, după iniţierea tratamentului, prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.*

***VII. Prescriptori***

*1. Iniţierea se face de către medicii din specialităţile gastroenterologie.*

*2. Continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile gastroenterologie şi medicină internă.*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*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**

---------------