



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 190 (XXXIV) — Nr. 1222 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Marti, 20 decembrie 2022

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 3.723/1.004/2022 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora	3-63
--	------

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 3.723
din 12 decembrie 2022

CASA NAȚIONALĂ
DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 1.004 din 13 decembrie 2022

ORDIN

**privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2
la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui
Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021
pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind
prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune
internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile
comune internaționale corespunzătoare medicamentelor
de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală,
pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări
sociale de sănătate, precum și denumirile comune
internaționale corespunzătoare medicamentelor care
se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate,
aprobate prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008,
și a normelor metodologice privind implementarea acestora*)**

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 22.333 din 12.12.2022 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 4.036 din 12.12.2022 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, cu modificările și completările ulterioare,

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

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. I. — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobate prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Cătălin Vișean,
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale
de Asigurări de Sănătate,
Adela Cojan

*) Ordinul nr. 3.723/1.004/2022 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1222 din 20 decembrie 2022 și este reprodus și în acest număr bis.

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

la anexele nr. 1 și nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021

1. La anexa nr. 1, după poziția 324 se introduc unsprezece noi poziții, pozițiile 325 - 335, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
325	A16AX18	LUMASIRANUM
326	B01AC21- HTAPCT	TREPROSTINILUM
327	B01AC21-HTAP	TREPROSTINILUM
328	B06AC04	CONESTAT ALFA
329	C07AA05	PROPRANOLOLUM (soluție orală)
330	L01ED04	BRIGATINIBUM
331	L01EJ02	FEDRATINIBUM
332	L01EL02	ACALABRUTINIBUM
333	L01FX02	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN
334	L01FX09	MOGAMULIZUMAB
335	N02CD02	GALCANEZUMABUM

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC

I. Indicații

Tratamentul diabetului zaharat la adulți , adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienți,cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină.

III. Doze și mod de administrare

Doze: Degludec este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferință în același moment al zilei. Potența analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unități (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internațională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.

La pacienții cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.

La pacienții cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar.

Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

- Pentru Degludec 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 și 80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.

Flexibilitatea în alegerea momentului de administrare a dozei.

Pentru situațiile în care administrarea în același moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecții. Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al dozei zilnice.

Inițierea tratamentului.

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.
- La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.
- Conversia de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

a. Pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Pentru pacienții cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Degludec se poate

face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.

Se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări individuale de doză la:

- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba
- schimbarea insulinei glargin (300 unități/ml) cu Tresiba

b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

Pentru pacienții cu diabet tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcție de răspunsul glicemic.

Combinatii terapeutice

Utilizarea Degludec în asociere cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2.

În cazul asocierii agoniștilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) Degludec poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale. Insuficiență renală și hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

Mod de administrare

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injecție trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unități/ml eliberează 1 - 80 unități în trepte de câte o unitate.

- Degludec **nu trebuie administrat intravenos**, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.
- Degludec **nu trebuie administrat intramuscular**, deoarece se poate modifica absorbția.
- Degludec **nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei**.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Glicerol, metacrezol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile).

VI. Precauții, atenționări

Precauții speciale pentru utilizare.

a. Hipoglicemie. Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie. Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Pacienții la care controlul glicemiei este net îmbunătățit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale

hipoglicemiei și trebuie sfătuiți cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obișnuite de avertizare pot să dispară.

b. Creșterea/Scăderea necesarului de insulină.

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și afecțiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.

Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

c. Hiperglicemie. În situații de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acțiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienții care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie și, potențial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală și poate duce la necesitatea schimbării dozei.

d. Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină. Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

e. Tulburări oculare. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

f. Evitarea erorilor de medicație. Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

g. Anticorpi anti-insulină. Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

- Medicamente antidiabetice orale, agoniștii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminoxidază (MAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei. Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină. Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea.

a. Sarcina. Utilizarea Tresiba la gravide cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu. O cantitate moderată de date din studii clinice și de după punerea pe piață a medicamentului cu privire la femeile gravide (mai mult de 400 de sarcini finalizate), nu indică nicio toxicitate malformativă sau fetoneonatală. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen. Tratamentul cu Tresiba poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, doar dacă este necesar din punct de vedere clinic. În general, controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în trimestrele al doilea și al treilea. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemiei și ajustarea dozei de insulină în funcție de persoană.

b. Alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaște dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

c. Fertilitatea. Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

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

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

Reacții adverse

Hipoglicemia este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1). Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență

sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

Tabel 1 - Reacții adverse la utilizarea insulinei Degludec

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Tip	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, Urticarie	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Lipodistrofie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de administrare Edem periferic	Frecvente Mai puțin frecvente

Tulburări ale sistemului imunitar. La preparatele de insulină pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienți pot pune viața în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii și a buzelor, diaree, greață, fatigabilitate și prurit) și urticarie.

Lipodistrofie. Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injecției. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injecție în cadrul aceleiași regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacții.

Reacții la nivelul locului de administrare. La pacienții tratați cu Degludec au apărut reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală și tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Supradozaj

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primește o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin glucoză.
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în

decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet sau medici desemnați.”

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM

I. Indicație: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și 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 adulți și adolescenți începând cu vârsta de 2 ani
2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

III. Tratament

1. **Condiționare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, soluție orală 10 mg/ml
2. Doza terapeutică

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj. Se recomandă părinților și îngrijitorului să administreze Briviact soluție orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.

Adulți Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și 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 inițială recomandată	Doza de întreținere recomandată	Intervalul de doze terapeutice*
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți		
50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**	100 mg/zi	50 - 200 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**	2 mg/kg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**	2,5 mg/kg/zi	1 - 5 mg/kg/zi

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficiente.

** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic

În situația în care se utilizează soluția 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.

Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatiche de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

IV. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente ($\geq 10\%$): amețelă, somnolență,
- frecvente ($\geq 1\%$, $< 10\%$): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1\%$): neutropenie, ideeație suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

Populații speciale:

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doză

Insuficiența hepatică: Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La pacienții cu insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Vârsta și greutatea corporală	Doza inițială recomandată	Doza zilnică maximă recomandată
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți	50 mg/zi	150 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg	1 mg/kg/zi	3 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg	1 mg/kg/zi	4 mg/kg/zi

- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.
- Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

Precauții speciale:

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate și soluția orală de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Soluția orală conține 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Soluția orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacții alergice (posibil întârziate).

Soluția orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiți să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

Interacțiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice:

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam
Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.
Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - *Hypericum perforatum*) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.
2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente
Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

V. Monitorizarea tratamentului /criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator
2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienții 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 pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții 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 adulți sau neurologi pediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulți sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.”

- 4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 300, cod (A10AE56): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 300, cod (A10AE56): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM

I. Indicație terapeutică:

Combi-nația Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulți, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific

În asociere cu metformină, cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pioglitazone sau sulfonilureice, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, necontrolați sub terapia anterioară pentru a îmbunătăți controlul glicemic, pacienți cărora:

- li s-a administrat anterior medicație antidiabetică orală;
- li s-a administrat anterior insulină și/sau agonist de receptor de GLP1, sub formă de injecții separate sau în combinație fixă, cu sau fără antidiabetice orale.

III. Tratament

Combi-nații Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecție subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 și 50 de trepte de doză, în pași de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg).

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutida este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec. Se administrează subcutanat, respectând același moment al zilei.

a) Doza inițială

La pacienții aflați pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se inițiază și se titraza ținând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități (10 trepte de doză) urmată de ajustări individuale ale dozei.

- Se va titra doza de insulină degludec pentru atingerea obiectivelor glicemice.
- Se va avea în vedere riscul de hipoglicemie la cei tratați cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 și analog de GLP1 atunci când se inițiază tratamentul cu Combi-nația Insulina Degludec + Liraglutidum

Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

Tratamentul cu insulină bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât

metformina și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

- Tratamentul cu o altă insulină trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Combinații Insulinum Degludec+Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg)
- Doza inițială de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru liraglutide de 0,6 mg.

c) La pacienții aflați pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice

- Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree
- Tratamentul cu agoniști de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agoniști de receptor GLP-1, doza inițială de Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acțiune (de exemplu o doză pe săptămână), acțiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie inițiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar trebui să fie administrată.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experiența terapeutică cu Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

Insuficiență renală

Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea liraglutidei. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, care utilizează Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinației Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinația

Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbarea zonei de injecție - îmbunătățirea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

Pancreatită acută

Utilizarea agonistilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agonistilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienți.

Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutida, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă.

Deshidratare

Pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

Reacții la nivelul locului de injectare

Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei

Pacientii cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinației Insulinum Degludec + Liraglutidum va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

5. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 324 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM

Introducere

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Lumasiranului la pacienții cu hiperoxalurie primară tip 1 din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, monitorizarea și oprirea tratamentului.

HIPEROXALURIA PRIMARĂ (HP) este o boală genetică rară, cronică debilitantă. HP este cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producția exagerată de oxalat. Astfel, singura strategie de prevenție primară este de a reduce producția hepatică de oxalat. Oxalatul nu poate fi metabolizat și este excretat în principal de către rinichi. Excreția urinară excesivă de oxalat provoacă urolitiază recurentă, nefrocalcinoză, insuficiență renală acută, infecții de tract urinar, insuficiență renală progresivă. Odată cu declinul ratei de filtrare glomerulară pacienții dezvoltă **oxaloza sistemică**, afecțiune multiorganică care se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificative. Oxaloza sistemică rezultă din depozitarea sistemică a cristalelor de oxalat de calciu, care nu mai pot fi excretate de rinichii bolnavi, la nivelul altor organe precum ochi, inimă, vasele de sânge, măduva osoasă, nervi periferici, tiroidă, articulații și oase. Manifestările clinice ale hiperoxaluriei primare sunt heterogene în funcție de vârsta debutului bolii, tipul de prezentare, severitatea hiperoxaluriei, rata de progresie a insuficienței renale. Astfel, prezentarea clinică variază de la nefrocalcinoză infantilă, incapacitatea de creștere și de a lua în greutate, insuficiență renală, în cazul copiilor, la litiază recurentă sau boală renală cronică în stadiul final în cazul adulților. Formele infantile și cele apărute în copilărie sunt cele mai severe forme ale acestei afecțiuni. Conform datelor din literatura de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acestei boli: hiperoxaluria primară de tip 1, tip 2 și tip 3, clasificarea efectuându-se în funcție de enzima hepatică deficicientă. Întrucât hiperoxaluria primară este cauzată de un defect enzimatic hepatic, tratamentul curativ poate fi reprezentat de transplantul dublu hepato-renal, cu riscurile asociate.

HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1) este o boală genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, determinată de existența unor **mutații în gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatura de specialitate), care asociază **disfuncția enzimei hepatice peroxizomale, alanin-glyoxylataminotransferază (AGT)**. Hiperoxaluria primară de tip 1 este cel mai frecvent diagnosticată (70-80% dintre toate cazurile de HP), iar manifestările clinice sunt cele mai severe. Reducerea activității enzimei AGT sau absența acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatului în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat. Hiperproducția hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de oxalat-monohidrat de calciu. Din cauza insolubilității oxalatului de calciu, se formează **calculi renali**, apare **nefrocalcinoza**, inflamație și fibroză renală, cu insuficiență renală progresivă. Reducerea funcției renale conduce la acumulare sistemică de oxalat de calciu, formarea de depozite extrarenale de oxalat, mai ales la nivelul cordului, pereților arteriali și venoși, oaselor, maduvei osoase, etc. Nefrolitiază și oxaloza sistemică se pot manifesta încă din timpul primului an de viață. Cei mai mulți pacienți prezintă colici renale sau hematurie între vârstele de 2 și 10 ani și insuficiență renală înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecțiune este responsabilă pentru 1% dintre cazurile de insuficiență renală cronică terminală manifestată la copiii din Europa. Datele din literatura de specialitate atestă că peste 50% dintre pacienții la care debutul simptomelor apare la vârsta adultă, prezintă insuficiență renală în stadiu terminal în momentul diagnosticului HP1.

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

LUMASIRAN este indicat pentru **tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă.**

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu LUMASIRAN

II.1. Criterii de includere în tratament

1. Pacienți din toate categoriile de vârstă, diagnosticați cu hiperoxalurie primară tip 1 (HP1) care au semnat declarație de consimțământ informat pentru tratamentul cu Lumasiran.

Tabloul clinic și paraclinic al HP1

Hiperoxaluria primară de tip 1 trebuie suspectată în condițiile existenței următoarelor caracteristici clinice și paraclinice:

A. Caracteristici clinice și modificări imagistice :

- **Nefrolitiază recurentă.** Examinarea ultrasonografică renală evidențiază adesea mai mulți calculi radioopaci bilaterali (tomografia computerizată și radiografia reno-vezicală pot demonstra aspecte similare).
- **Nefrocalcinoza.** La copiii mai mari sau la adulți, cele mai afectate sunt regiunile cortico-medulare, în timp ce sugarii este mai probabil să prezinte nefrocalcinoză difuză, cu puțini calculi sau fără calculi observabili.
- **Copil cu un prim calcul renal.**
- **Copil mai mic de 12 luni cu insuficiență de dezvoltare și funcție renală alterată**
- **Boală cronică de rinichi sau insuficiență renală în stadiu terminal la orice vârstă, cu antecedente de calculi renali sau nefrocalcinoză**
- **Litiază renală cu calculi compuși exclusiv din oxalat-monohidrat de calciu**
- **Prezența cristalelor de oxalat în orice fluid sau țesut biologic**

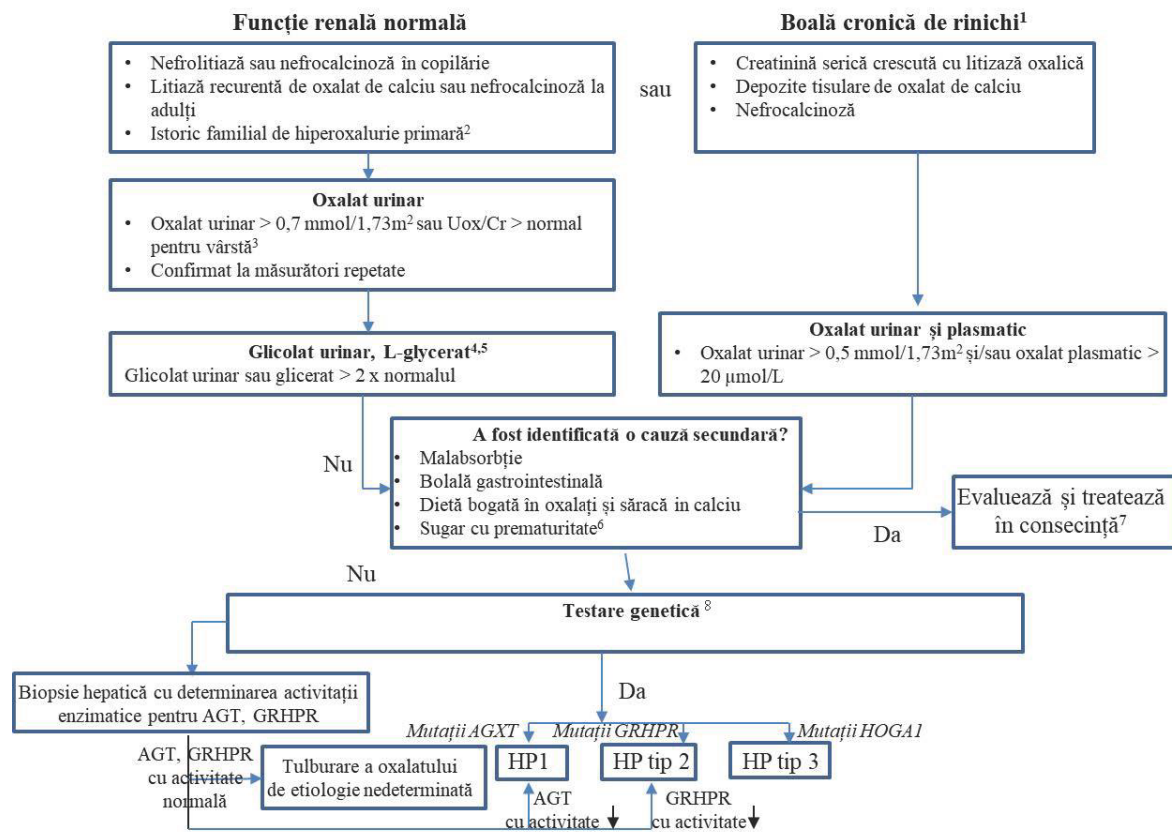
B. Modificări de laborator

- Excreție urinară crescută de oxalat în mod persistent $> 0,7 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{zi}$ sau peste intervalul/intervalele de referință legate de vârstă.
- Concentrație crescută de acid glicolic urinar (glicolat) : apare la aproximativ 75% dintre cazurile de HP1.
- Concentrație plasmatică crescută de oxalat. Persoanele cu HP1 și funcție renală normală au de obicei valori normale sau ușor crescute. Valorile substanțial crescute devin regulă atunci când rata de filtrare glomerulară este $< 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Concentrațiile de oxalat în plasmă $> 50 \text{ } \mu\text{mol}/\text{L}$ sunt foarte sugestive pentru HP1.

C. Testarea genetică

- Vine în sprijinul confirmării diagnosticului clinic prin identificarea mutațiilor genetice în **gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatura de specialitate)

*Algoritm de evaluare diagnostică al Hiperoxaluriei primare
(adaptat după Edvardsson VO et al. *Pediatr Nephrol* 2013 *Pediatr Nephrol*. 2013 Oct; 28(10): 1923–1942)*



1. Boala cronică de rinichi este definită ca o rată de filtrare glomerulară mai mică de 50 ml/min/1,73 m² sau creatinina serică mai mare sau egală cu de două ori normalul pentru vârstă.
2. Ghidul nu abordează diagnosticul prenatal [121, 122].
3. Proporția oxalat-creatinină în urină la copiii sănătoși variază continuu în funcție de vârstă.
4. Măsurătorile de oxalat în urină și plasmă și glicolați în urină pentru teste de diagnostic trebuie obținute în timp ce pacientul nu primește suplimente de piridoxină sau vitamine.
5. Creșterea glicolatului în urină în prezența hiperoxaluriei este sugestivă, dar nu poate diagnostica hiperoxaluria primară de tip 1 (HP 1). Creșterea L-gliceratului în urină la un pacient cu hiperoxalurie sugerează HP de tip 2.
6. Raportul urinar oxalat-creatinină este mai mare la sugarii prematuri decât la sugarii la termen, mai ales atunci când primesc nutriție parenterală care conține aminoacizi. Raportul scade atunci când copiii prematuri primesc doar soluții de glucoză și electroliți.
7. Când se suspectează o cantitate foarte mare de oxalat sau un nivel scăzut de calciu alimentar ca fiind cauza hiperoxaluriei, dieta trebuie corectată și oxalatul din urină remăsurat pentru verificare.
8. În unele cazuri cu diagnostic clinic ferm de hiperoxalurie primară de tip 1 (HP 1), chiar dacă este găsită o singură mutație, este posibil ca mutații de reglare sau intronice profunde să fie cea doua mutație nedetectată. În astfel de cazuri, descoperirea unei singure mutații asociate bolii în contextul unui fenotip tipic susține diagnosticul clinic de HP.

II.2. Criterii de excludere

Criteriile de excludere se aplica anterior inițierii Lumasiranului.

1. Lipsa confirmării diagnosticului de HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1).
2. Contraindicații: hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

III. Tratatamentul cu LUMASIRAN 189 mg/ml, soluție injectabilă

Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent (small-interferingRNA) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca țintă acidul ribonucleic mesager (mRNA) pentru gena hidroxid-oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite, prin intermediul interferenței ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioxilat disponibilă, un substrat pentru producția de oxalat. Rezultatul terapeutic este de reducere a concentrațiilor de oxalat din urină și

din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienții cu HP1. Întrucât enzima GO se află în amonte față de **enzima alanin-glioxilat-aminotransferază deficitară**, care cauzează HP1, mecanismul de acțiune al Lumasiran este independent de mutația subiacentă a genei AGXT.

1. Compoziția și forma farmaceutică

Fiecare ml de soluție conține Lumasiran sodic echivalent a 189 mg Lumasiran.

Fiecare flacon conține 94,5 mg Lumasiran.

Soluție pentru injecție subcutanată.

2. Posologie și mod de administrare

- **Doza recomandată constă în 3 doze de încărcare administrate o dată pe lună, urmate de doze de întreținere începând de la o lună după ultima doză de încărcare**, așa cum este indicat în Tabelul 1.
- Schema terapeutică se stabilește în funcție de greutatea corporală. Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează: Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată. Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrație (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

Greutate corporală	Doză de încărcare	Doză de întreținere (începe la o lună după ultima doză de încărcare)
sub 10 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze	3 mg/kg o dată pe lună, începând la o lună după ultima doză de încărcare
între 10 kg și sub 20 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	6 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial), începând la o lună după ultima doză de încărcare (luna 4 administrare, luna 5 pauza, luna 6 pauza, luna 7 administrare etc.)
20 kg și mai mult	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	3 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial), începând la o lună după ultima doză de încărcare (luna 4 administrare, luna 5 pauza, luna 6 pauza, luna 7 administrare etc.)

- **Doză omisă**

Dacă o doză este administrată cu întârziere sau omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică cu administrare lunară sau trimestrială prescrisă trebuie reluată de la cea mai recentă doză administrată.

- **Mod de administrare:**

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon unidoză.

- Volumul necesar de LUMASIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate, așa cum este indicat în Tabelul 1.
- Dacă doza este mai mare de 0,5 ml (94,5 mg), este necesar mai mult de un flacon.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dozele care depășesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecții multiple (doza totală împărțită în mod egal între seringi, fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecției.

- **Perioada de tratament**

Tratament cronic. Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

IV. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

IV.1 Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii cu Lumasiran la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu creștere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSVN). Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) între 60 și < 90 ml/min/1,73 m²) sau moderată (RFG_e între 30 și 59 ml/min/1,73 m²). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG_e = 15- 29 ml/min/1,73 m²), boală renală în stadiu terminal (RFG_e < 15 ml/min/1,73 m²) sau cărora li se efectuează dializă. Monitorizarea siguranței este justificată la tratarea pacienților cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți.

IV.2 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile medicamentoase. Studiile in vitro indică faptul că Lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu este de așteptat ca Lumasiran să interfere cu enzimele CYP sau să moduleze activitatea transportorilor de medicamente.
- Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influențat în mod semnificativ farmacodinamica sau farmacocinetica Lumasiran.

V. Reacții adverse

Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost reacția la locul injectării (32%).

Informațiile cu privire la reacțiile adverse asociate cu Lumasiran, care au fost obținute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt codificate ca termeni preferați (TP) încadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) Med DRA și sunt prezentate în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale ^a	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de injectare ^b	Foarte frecvente

a Include dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal și sensibilitate abdominală.

b Includ reacții la nivelul locului de injectare : eritem, dureri, prurit, tumefiere , disconfort , modificare a culorii pielii, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, indurație, erupție cutanată, echimoze, hematom și exfoliere la nivelul locului de injectare.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În monitorizarea tratamentului cu LUMASIRAN se urmărește ameliorarea/reducerea ratei de deteriorare a tabloului clinic al bolii prin parametrii biochimici.

- **Recomandări generale de monitorizare:**

Tip de monitorizare	Modalitate	Periodicitate
Generală	Anamneză Examen clinic complet	Inițial și la fiecare reevaluare
Analize de laborator	Probe de sânge: - Creatinină, RFGe, acid uric, uree, ionogramă, AST, ALT, bilirubină totală - Hemogramă	În mod regulat, frecvența depinzând de stadiul BCR sau de situația clinică
	Examen de urină: sumar, sediment, proteinurie/24h, urocultură	La fiecare evaluare
	Oxalat urinar din urina colectată 24 h, sau în cazul copiilor raport urinar oxalat/creatinină din spot de urină	La inițierea tratamentului, ulterior la interval de 3 luni
	Alți biomarkeri serici și urinari în funcție de stadiul bolii	
Imagistică	Ecografie abdomino-pelvină	Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate
	CT abdomino-pelvin nativ	Inițial, ulterior anual sau în caz de necesitate
	CT toracic pentru evaluarea calcificărilor cardiace, vasculare	Pentru pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73m ² și ori de câte ori se consideră necesar
	Radiografii osoase	Pentru pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73m ² și ori de câte ori se consideră necesar
	Ecografie cardiacă	Inițial, ulterior în caz de necesitate
Examinare multidisciplinară	Evaluare urologică, cardiologică, hematologică, oftalmologică, endocrinologică, neurologică, etc în funcție de stadiul bolii și datele clinice.	Atunci când RFGe < 30 ml/min/1.73m ² și ori de câte ori se consideră necesar

Abrevieri: RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT- alanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; CT- tomografie computerizată

Se recomandă evaluarea INITIALĂ după primele 4 luni de tratament consecutiv, urmata de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.

- **Criterii de continuare a tratamentului**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță.

- **Criterii pentru intreruperea tratamentului**

Se recomandă intreruperea tratamentului când raportul beneficiu clinic/risc este scăzut, (riscul de continuare a tratamentului fiind crescut sau beneficiul terapeutic clinic redus) :

1. Lipsa de răspuns clinic și biochimic la tratament (**concentrația urinară de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcție de suprafața corporală, RFGe, creatinina, albumina sau alți biomarkeri disponibili**)
2. Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
3. Toxicitate semnificativă
4. Decizia medicului
5. Decizia pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, urologie, pediatrie și genetica medicală.”

6. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 325 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM

I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TREPULMIX®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare cronice tromboembolice (HTAPCT) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III sau IV, considerați inoperabili sau cu HTAPCT recurentă sau persistentă postoperator (trombendarterectomie), ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum stimulatori de guanilat-ciclază, antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5)

II. Diagnostic

1. Diagnosticul de HTAPCT presupune:
 - a. prezența hipertensiunii pulmonare precapilare obiectivată prin cateterism cardiac drept (Presiunea medie în artera pulmonară > 20 mmHg, Presiunea capilară < 15 mmHg, Rezistența vasculară pulmonară > 2 unități Wood.
 - b. Cel puțin 3 luni de anticoagulare permanentă eficientă
 - c. Confirmarea defectelor de perfuzie în circulația arterială pulmonară prin CT torace cu contrast sau scintigrafie pulmonară de perfuzie sau angiografie pulmonară convențională
2. Pacienții diagnosticați cu HTAPCT vor efectua un bilanț paraclinic obligatoriu, necesar indicației terapeutice, reprezentate de:
 - a. radiografie toracică standard;
 - b. ECG;
 - c. ecografie cardiacă transtoracică;
 - d. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu confirmarea unora din următoarele modificări:
 - a. anomalii parcelare de perfuzie “în mozaic”
 - b. prezența de obstrucții în arterele pulmonare centrale sau periferice, în special cu caracter cronic, de tip ocluzie, stenoză, web-uri, benzi, îngustări etc
 - c. hipertrofia arterelor bronșice
 - e. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presiunale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac / indice cardiac și rezistențe vasculare pulmonare; este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută - de preferat cu NO inhalator
 - f. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
 - g. test de mers 6 minute;
 - h. SaO₂ în repaus și la efort;
 - i. Testare BNP sau NTproBNP;
 - j. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)
3. Consult chirurgical
 - a. Trombendarterectomia pulmonară este tratamentul de elecție în HTAPCT, fiind singura intervenție ce poate asigura vindecarea. Astfel, după stabilirea diagnosticului de HTAPCT, pacienții necesită opinie chirurgicală privind indicația de dezobstrucție prin trombendarterectomie într-un centru cu experiență din România sau din străinătate, fiind evaluate severitatea HTP, localizarea obstrucțiilor, comorbiditățile, cât și dorința pacientului.

- b. Dilatarea prin angioplastie pulmonară cu balon poate fi oferită pacienților cu HTAPCT fără indicație chirurgicală, în măsura disponibilității unui centru cu experiență, însă de obicei această intervenție se recomandă după inițierea tratamentului vasodilatator pulmonar pentru scăderea rezistențelor și implicit al riscului de reacții adverse.

III. Criterii de includere:

1. Etiologie: Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică
2. Severitate: Clasa funcțională NYHA III sau IV
3. Tratament vasodilatator: Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatoare simplă sau combinată incluzând antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist de guanilat ciclază (AGC - riociguat)

IV. Criterii de excludere:

1. Pacienți cu Hipertensiune arterială pulmonară (Grupul I al clasificării HTP). Pacienții din acest grup vor putea primi treprostinel sc. (TRESUVI®)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinel sc.
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinel sc.
6. Insuficiență hepatică severă, clasa C clasificare Child Pugh

V. Tratament: doze și monitorizare

1. Medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC>30kg/m² se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TREPULMIX 2,5gm/ml, TREPULMIX 5mg/dl sau TREPULMIX 10mg/ml).
2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.
3. Treprostinel sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinel sc. (TREPULMIX):
 - a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)
 - b. Doza va fi crescută treptat astfel:
 - i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal primele 4 săptămâni
 - ii. ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
 - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
5. Doza de întreținere

- a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
- 6. Întreruperi temporare
 - a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostiniil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
 - b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostiniil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior creștere progresivă, sub supraveghere medicală
 - c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostiniil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
- 7. Situații speciale
 - a. La pacienții sub tratament cu treprostiniil sc. inițierea opririi medicației cu inhibitori ai CYP2C8 va necesita ajustarea dozei
 - b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesită o atenție specială, poate necesita inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse
 - c. Hipotensiune sistemică, TA sistolic < 90 mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
- 8. Oprirea tratamentului cu treprostiniil
 - a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostiniil
 - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostiniil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
 - c. Decizia medicului de oprire a tratamentului după trombendarterectomie cu succes sau transplant pulmonar.
 - d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicație vasodilatatorie
- 9. Contraindicații
 - a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
 - b. Hipersensibilitate la treprostiniil sau excipienți
 - c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
 - d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
 - e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.
 - f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, Infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
 - g. Aritmii severe.
 - h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
 - i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoidi

VI. Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

7. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 326 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM

I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TRESUVI®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III și risc crescut de mortalitate, ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) și/sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5).

II. Diagnostic

Pacienții sunt diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale Societății Europene de Boli Respiratorii și ale Societății Europene de Cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. dozare BNP sau NTproBNP;
5. test de mers de 6 minute;
6. SpO2 în repaus și la efort;
7. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
8. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare, în special presiunea arterială pulmonară medie (PAPm), presiunea capilară pulmonară (PCP), debit cardiac (DC) / indice cardiac (IC) și rezistențe vasculare pulmonare (RVP). Este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută, de preferat cu NO inhalator. Hipertensiunea pulmonară precapilară este definită prin: PAPm > 20 mmHg, PCP < 15 mmHg, RVP > 2 unități Wood.
9. tomografie computerizată de torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienților cu HTP cronică postembolică;
10. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

III. Criterii de includere:

1. Etiologie:
 - a. HTAP idiopatică / familială
 - b. HTAP asociată colagenozelor
 - c. HTAP persistentă la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, sunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Grupe de risc:
 - a. La evaluarea inițială, la diagnostic - pacienți cu risc înalt de mortalitate la un an (>20% conform ghidului european de hipertensiune pulmonară 2022), cu îndeplinirea unora din parametrii următori:
 - i. Parametri clinici: semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă, agravare rapidă, sincope recurente, NYHA IV
 - ii. Parametri funcționali: TM6m < 165m, BNP > 800ng/L sau NTproBNP > 1100ng/L
 - iii. Parametri ecocardiografici: aria AD > 26 cm², TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg
 - iv. Parametri de cateterism cardiac: presiunea AD > 14 mmHg, Index cardiac < 2,0 L/min/m², SvO2 < 60%
 - b. La evaluarea de monitorizare, la pacient deja aflat sub terapie vasodilatatoare orală de cel puțin 3 luni (inhibitori fosfodiesterază 5, antagoniști ai receptorilor de endotelină,

stimulatori solubili de guanilat ciclază, agoniști de receptor IP) ce prezintă risc intermediar sau crescut (conform ghid european de hipertensiune pulmonara 2022) :

- i. Parametri clinici: NYHA III sau IV
 - ii. Parametri funcționali: TM6m < 320 m, BNP > 200 ng/L sau NTproBNP > 650 ng/L
3. Tratament vasodilatator:
- a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
 - b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5 / AGC și cu intoleranță medicală la cealaltă clasă de vasodilatator pulmonar, respectiv pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele clase de vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5 / AGC)
 - c. Pacienții aflați sub tratament cu agoniști de receptor IP (selexipag) vor necesita oprirea medicației anterior inițierii treprostinil sc.

IV. Criterii de excludere:

1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP cronică postembolică – vor putea primi treprostinil sc (TREPULMIX[®])
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinil sc.
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinil sc.
6. Insuficiență hepatică severă, ciroză clasa C Child-Pugh

V. Tratament: doze si monitorizare

1. Medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC>30kg/m² se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TRESUVI[®] 2,5mg/ml sau TRESUVI[®] 5mg/ml).
2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.
3. Treprostinil sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinil sc. (TRESUVI[®]):
 - a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)
 - b. Doza va fi crescută treptat astfel:
 - i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal în primele 4 săptămâni
 - ii. Ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
 - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
5. Doza de întreținere
 - a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim

6. Întreruperi temporare
 - a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostiniil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
 - b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostiniil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior cu creștere progresivă, sub supraveghere medicală
 - c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostiniil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situații speciale
 - a. La pacienții sub tratament cu treprostiniil sc. inițierea sau oprirea medicației cu inhibitori ai CYP2C8 vor necesita ajustarea dozei de treprostiniil.
 - b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesita o atenție specială și pot impune inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse
 - c. Hipotensiunea sistemică, TA sistolic < 90 mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostiniil
 - a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostiniil
 - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostiniil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
 - c. Decizia medicului curant de oprire după transplant pulmonar
 - d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicație vasodilatatorie
9. Contraindicații
 - a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
 - b. Hipersensibilitate la treprostiniil sau excipienți
 - c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
 - d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
 - e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiunea arterială pulmonară.
 - f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
 - g. Aritmii severe.
 - h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
 - i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoidi

VI. Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

8. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 327 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 328 cod (B06AC04): DCI CONESTAT ALFA cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 328 cod (B06AC04): DCI CONESTAT ALFA

I.Indicații terapeutice

Conestat alfa este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de C1-inhibitor esterază.

Conestat alfa este analogul recombinant al inhibitorului uman al C1-esterazei (rhC1-INH) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în laptele iepurilor transgenici.

Activitatea unei unități de conestat alfa este definită drept echivalentul activității de inhibare a C1-esterazei prezente în 1 ml de plasmă umană.

II.Definiție

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

III.Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2. În forma cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

IV.Criterii de includere în tratament

În tratamentul cu conestat alfa pot fi incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la

Centrul de Expertiză de AEE. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

Conestat alfa este derivat din laptele iepurilor transgenici și conține urme de proteine de iepure. Înainte de inițierea tratamentului cu conestat alfa, pacienții trebuie să fie chestionați referitor la expunerea anterioară la iepuri și la semnele și simptomele care ar putea să sugereze existența unei reacții alergice.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu conestat alfa pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului și pacienții cu alergii la proteinele de iepure.

Nu se recomandă utilizarea de conestat alfa în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care medicul curant consideră că beneficiile sunt mai mari decât posibilele riscuri.

În rarele cazuri în care răspunsul la rhC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

Mod de administrare

Conestat alfa se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru utilizare intravenoasă. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Un flacon conține 2100 unități de conestat alfa, echivalent după reconstituire cu 2100 unități per 14 ml sau cu o concentrație de 150 unități/ml.

Conestat alfa se administrează prin injecție intravenoasă lentă, în decurs de aproximativ 5 minute. Administrarea trebuie inițiată sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul angioedemului ereditar.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului. Conestat alfa se va păstra la temperaturi de sub 25°C.

VI. Doze:

Dozele la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari:

A. greutate corporală < 84 kg: 50 U/kgc, administrat lent, intravenos.

Volumul care trebuie administrat se va calcula pe baza formulei de mai jos:

$$\text{Volum de administrat (ml)} = \frac{\text{greutate corporală (kg) ori } 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{greutate corporală (kg)}}{3}$$

B. greutate corporală ≥ 84 kg - o injecție intravenoasă a 4200 U (2 flacoane).

- În majoritatea cazurilor, o singură doză de Conestat alfa este suficientă pentru tratamentul unui episod acut de angioedem. În cazul unui răspuns clinic insuficient, se poate administra la discreția medicului o doză suplimentară (50 U/kgc, până la 4200 U).

Nu trebuie să se administreze mai mult de două doze în decurs de 24 de ore.

Observație!

Pe tot parcursul tratamentului de prevenire al atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-inh derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

VII.Prescrierea și monitorizarea tratamentului

Conestat alfa poate fi prescris de medicul în specialitățile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul cu conestat alfa pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.”

9. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 328 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 329 cod (C07AA05): DCI PROPRANOLOLUM (soluție orală) cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 329 cod (C07AA05): DCI PROPRANOLOLUM (soluție orală)

Tumori vasculare – generalități

Tumorile vasculare alături de malformațiile vasculare fac parte dintr-un grup denumit anomalii vasculare. Tumorile vasculare cuprind hemangiomul congenital (H.C.), hemangiomul infantil (H.I.), hemangioendotelioame etc. Dintre malformațiile vasculare amintim sindromul Sturge-Weber sau sindromul Klippel-Trenaunay. În cadrul tumorilor vasculare cea mai frecventă confuzie se face între hemangiomul infantil și hemangiomul congenital.

Hemangiomul congenital este prezent de la naștere, este GLUT1 (-) și are la bază un proces de vasculogeneză. Hemangioamele congenitale pot fi clasificate în rapid involutive (RICH), non-involutive (NICH) sau overlap RICH/NICH.

Hemangiomul infantil apare după naștere, în general în primele luni de viață, este GLUT1 (+) și are la bază un proces de angiogeneză. Reprezintă cea mai frecventă tumoră a copilăriei. Statisticile arată o prevalență de 2-5% a acestei afecțiuni pentru populația de 0-2 ani. Dintre aceștia se presupune că un procent de 10% ar putea dezvolta complicații.

Hemangiom infantil (H.I) – clasificare

Până în prezent nu s-a reușit un consens privind o formulă oficială pentru clasificarea hemangiomului infantil. Acesta se apreciază în funcție de localizare (cap, gât, trunchi, membre etc), de distribuția leziunilor (localizate sau segmentare) și mai ales de tipul de leziune (superficial, profund sau combinat). Un alt aspect luat în considerare este numărul de leziuni. Se estimează că la un număr mai mare de 5 leziuni cutanate ar putea crește riscul de a prezenta și afectare viscerală, în acest caz (dar nu numai) fiind recomandate investigații suplimentare. În funcție de toți acești parametri se evaluează severitatea și mai ales prognosticul bolii și pe cale de consecință atitudinea terapeutică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangioli (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare. Acesta poate fi utilizat ca monoterapie sau acolo unde este posibil în asociere cu terapia laser.

Diagnosticul pacienților cu H.I.

Diagnosticul de hemangiom infantil se pune pe baza anamnezei (momentul apariției leziunilor este foarte important) și al examenului clinic. Se poate completa, la indicația medicului curant, cu o ecografie cutanată sau/și de părți moi și un examen doppler.

Pentru inițierea tratamentului cu Hemangioli (propranolol) este obligatorie efectuarea unui screening pentru depistarea și evaluarea riscurilor asociate acestei terapii (anamneză completă cu istoric medical, examen clinic complet care să verifice eventualele afecțiuni asociate și consult de interdisciplinar de specialitate acolo unde este cazul), părinții trebuie corect și complet informați iar medicul trebuie să ia decizia optimă în situația dată. Paraclinic se recomandă măsurarea T.A., a frecvenței cardiace, glicemia, hemoleucograma și electroliți (K). În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate:

- glicemia – propranololul poate determina sau agrava hipoglicemia mai ales în timpul unui repaus alimentar
- afecțiuni respiratorii – poate determina sau agrava un bronhospasm
- afecțiuni cardiovasculare – poate determina bradicardie sau hipotensiune. La prima administrare și la creșterea dozei (dar nu numai) se monitorizează tensiunea arterială și frecvența cardiacă la intervale de cel puțin o oră, minim două ore
- intervenții chirurgicale care necesită anestezie generală – tratamentul trebuie întrerupt cu minim 48 de ore înaintea intervenției

Pentru monitorizarea se recomandă ca cel puțin la modificarea dozei pacientul să fie sub supravegherea medicului. Înainte de modificarea dozei medicul trebuie să facă o evaluare pe baza istoricului medical și un examen clinic complet cu auscultația cardiacă și pulmonară, măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace (cel puțin la o oră, minim două ore), a glicemiei și a oricărei alte măsuri considerată necesară. Uneori pot apărea și alte reacții adverse cum ar fi somnolența, agitația, răcirea extremităților, infecții, tulburări digestive sau modificări cutanate. O atenție suplimentară trebuie acordată dacă sugarul sau mama (în cazul în care alăptează) primesc concomitent și o altă terapie.

Tratamentul Hemangiomului infantil

Hemangioul (Propranolol) (face obiectul unui contract cost volum) reprezintă opțiunea terapeutică medicamentoasă de elecție pentru hemangiomul infantil. Este indicat în formele proliferative care necesită terapie sistemică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangioul (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu răspund la măsurile simple de îngrijire a leziunilor. tratamentul se inițiază la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni-5 luni (vârsta corectată).

Administrarea se face în felul următor:

1. 1 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze separate de 0,5 mg/kg
2. apoi 2 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze de 1 mg/kg
3. și apoi 3 mg/kg/zi ca doză de întreținere în două doze de 1,5 mg/kg

Cele două doze zilnice trebuie administrate dimineața respectiv seara cu un interval de timp minim de 9 ore între administrări. Administrarea se face în timpul mesei sau imediat după masă pentru a scădea riscul de hipoglicemie acolo unde ar exista. Administrarea se face pe cale orală, direct în cavitatea bucală a copilului, utilizând seringă gradată din flacon.

Cel puțin creșterea dozei trebuie făcută sub supraveghere medicală, de către medicul care a inițiat tratamentul. Fiecare creștere a dozei trebuie gestionată și monitorizată în aceleași condiții ca la doza inițială. Chiar și când pacientul se află pe doza de întreținere se recomandă monitorizarea clinică și/sau paraclinică lunară a copilului.

Tratamentul trebuie administrat timp de 6 luni. Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei. În situația apariției unei recidive după întreruperea tratamentului, medicul poate decide dacă este cazul reînțepirii acestuia.

Criterii de includere în tratamentul cu Hemangioul (propranolol) a pacienților H.I.

- Sugari cu vârsta între 5 săptămâni și 5 luni (vârsta corectată) la inițierea tratamentului. În caz de recidivă după întreruperea tratamentului medicul poate decide dacă este cazul reînțepirii acestuia.
- Hemangiom infantil cu risc vital sau funcțional
- Hemangiom infantil cu risc de creștere, de cicatrizare sau de desfigurare permanentă
- Hemangiom infantil dureros, ulcerat, care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu răspunde la măsurile simple de îngrijire a leziunilor

Criterii de excludere în tratamentul cu Hemangioli (propranolol) a pacienților H.I.

- Sugari cu vârsta sub 5 săptămâni
- Sugari prematuri care nu au atins 5 săptămâni vârstă corectată
- Sugari cu insuficiență hepatică sau renală
- Sugari care primesc tratament cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
- Sugari alăptați, în cazul în care mama urmează tratamente cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
- Hipersensibilitate la propranolol sau la excipienții produsului
- Astm bronșic sau bronhospasm în antecedente
- Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)
- Blocuri atrioventriculare de grad II sau III
- Bradicardie sub următoarele limite:

Vârsta	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni
Frecvența cardiac (bătăi/min)	100	90	80

- Tensiune arterială scăzută sub următoarele limite:

Vârsta	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni
Tensiunea arterial (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Șoc cardiogen
- Angina Prinzmetal
- Insuficiență cardiacă necontrolată prin tratament
- Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud)
- Predispoziție la hipoglicemie
- Feocromocitom

Consimțământul pentru tratament

Părinții (tutorii legali) trebuie să fie informați în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar aceștia trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 2).

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, chirurgie pediatrică, chirurgie cardiovasculară, hematologie. Se poate continua de către medicul de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală, după stabilirea dozei de întreținere.

Anexa 1**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului**

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ / _ / _ _ _ _

CNP: L L L L L L L L L L L L L L

Adresă corespondență/telefon:

Părinții (Tutorii legali) au semnat declarația de consimțământ DA NU Anexați un exemplar DA NU **Medic curant:**

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Semnătura: Parafa:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

<u>Afecțiune</u>	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Insuficiență hepatică			
Insuficiență renală			
Astm bronșic sau bronhospasm în antecedente			
Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)			
Blocuri atrioventriculare de grad II sau III			
Bradycardie			
Tensiune arterială scăzută			
Șoc cardiogen			
Angina Prinzmetal			
Insuficiență cardiacă Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud)			
Hipoglicemie sau predispoziție la hipoglicemie			
Feocromocitom			
Intervenții chirurgicale			
Afecțiuni cutanate			
Alte boli semnificative			

II. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

III. DOZA RECOMANDATĂ:

	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3
data-z,l,a			
mg/kg			
mg/zi			

IV. EVALUARE PARACLINICĂ:

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
Hemoleucograma			
VSH			
Glicemie ¹			
TGO			
TGP			
Uree			
Creatinină			
Potasiu			
Sodiu			
Tensiunea arterială ¹			
Frecvența cardiacă ¹			
Alte date de laborator semnificative			

¹Evaluari obligatorii la fiecare vizită.

Anexa 2**Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric****CONSIMȚĂMÂNT PACIENT****Copilul****CNP copil:** □□□□□□□□□□□□□□□□**Subsemnații****CNP:** □□□□□□□□□□□□□□□□**CNP:** □□□□□□□□□□□□□□□□

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap. ..., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmăm instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura și parafa medicului”

10. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 329 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM

I. Indicația terapeutică(face obiectul unui contract cost volum)

1. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK
2. monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de CPNMC confirmat histopatologic, în stadii avansate de boală
- Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de inițierea tratamentului cu BRIGATINIB; este necesară efectuarea unei analize ALK valide pentru selectarea pacienților cu CPNMC pozitiv pentru ALK
- Fără tratament sistemic anterior specific pentru statusul ALK pozitiv pentru indicația 1
Tratament anterior cu crizotinib pentru indicația 2
- Funcțiile - medulară (hematogenă), hepatică și renală adecvate în opinia medicului curant
- Status de performanță ECOG trebuie să fie 0 sau 1

Nota. Pentru indicația 1 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratate anterior sau netratate, inclusiv cu metastaze leptomeningeale, cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic.

Pentru indicația 2 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic și să nu necesite creșterea dozei de corticosteroizi.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- meningită carcinomatoasă progresivă

IV. Doze. Mod administrare

Forma de prezentare: comprimate de 30mg, 90mg și 180mg.

Doza inițială recomandată de brigatinib este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi. Pentru primele 28 de zile se utilizează pachetul de inițiere (90 mg+180 mg). Dacă administrarea brigatinib este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacții adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi și menținut timp de 7 zile înainte de creșterea dozei până la doza tolerată anterior.

Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă; poate fi administrat cu sau fără alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de brigatinib și trebuie evitat.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.

Ajustări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Nivelurile de reducere a dozelor de brigatinib sunt prezentate în tabelul nr. 1 de mai jos (conform RCP produs).

Tabelul nr. 1

Doză	Niveluri de reducere a dozei		
	Prima	A doua	A treia
90 mg o dată pe zi (primele 7 zile)	reducere la 60 mg o dată pe zi	oprire definitivă	nu este cazul
180 mg o dată pe zi	reducere la 120 mg o dată pe zi	reducere la 90 mg o dată pe zi	reducere la 60 mg o dată pe zi

Administrarea brigatinib trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi.

Recomandările de modificare a dozei de brigatinib în funcție de apariția reacțiilor adverse sunt prezentate în detaliu în RCP-ul produsului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea brigatinib la pacienții cu vârsta 65 ani și peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu vârsta peste 85 ani.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) ≥ 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonită (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână de tratament.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea brigatinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- Este necesar ***un examen imagistic de înaltă performanță*** (CT sau PET-CT), efectuat cu maxim 4-5 săptămâni anterior începerii tratamentului, atât pentru confirmarea stadiului avansat de boala cât și ca investigație de referință pentru monitorizarea răspunsului la tratament.
- ***Analize – hematologie și biochimie***, precum și eventuale ***alte investigații funcționale sau invazive***, care sunt necesare pentru evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului, precum și pentru evidențierea anumitor comorbidități care pot crește riscul pentru anumite efecte secundare (planul de investigații pentru aceste obiective va fi stabilit de către medicul curant, prescriptor).

Periodic:

- Pentru monitorizarea răspunsului la tratament ***se va repeta examenul imagistic de înaltă performanță*** (computer tomograf – de rutină și, mai rar, examen PET-CT), ***la fiecare 2-6 luni***.
- Hematologia și biochimia de rutină (în opinia medicului curant) ***se vor repeta lunar*** (cel puțin)
- Pot fi necesare investigații suplimentare pentru evaluarea riscului de a dezvolta anumite efecte secundare (examen oftalmologic, monitorizarea frecvența a tensiunii arteriale, etc)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brigatinibum

- a) **Progresia bolii** – dovedita imagistic, poate fi criteriu pentru întreruperea tratamentului, daca pacientul nu prezinta beneficiu clinic. *Tratamentul poate fi continuat*, in prezenta progresiei radiologice, daca in opinia medicului curant *exista beneficii clinice* (menținerea calității vieții pacientului)
- b) Efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv), *la latitudinea medicului curant*
- c) Decizia medicului, explicata, înțeleasă si acceptata de către pacient;
- d) Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

11. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 330 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 331 cod (L01EJ02): DCI FEDRATINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 331 cod (L01EJ02): DCI FEDRATINIBUM

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina

IV. Tratament

Tratamentul cu Fedratinib trebuie început și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 400 mg o dată pe zi, administrare orală.

Modificări ale dozei trebuie luate în considerare în cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, toxicităților hematologice și non-hematologice și deficitului de tiamină.

Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Fedratinib trebuie redusă la 200 mg. Ulterior, în primele două săptămâni după oprirea administrării inhibitorului CYP3A4, trebuie crescută doza Fedratinib la 300 mg o dată pe zi și apoi la 400 mg o dată pe zi, după cum este tolerată.

Pentru toxicități hematologice și non-hematologice, de gradul 3 și peste se întrerupe administrarea dozelor de Fedratinib până la remiterea la \leq gradul 2, respectiv la \leq gradul 1, sau la nivelul inițial și se reia apoi doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.

Administrarea dozei în funcție de concentrațiile de tiamină:

<i>Gestionarea concentrațiilor de tiamină și tratamentul encefalopatiei Wernicke (EW)</i>	<i>Reducerea dozei</i>
În cazul concentrațiilor de tiamină <intervalul normal (74 până la 222 nmol/l), dar ≥ 30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Fedratinib. Se administrează doze de 100 mg o dată pe zi, pe cale orală, până când concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*. Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*.
În cazul concentrațiilor de tiamină <30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Fedratinib. Se începe tratamentul cu tiamină parenterală la doze terapeutice până când concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*. Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*.
În cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentrațiile de tiamină	Se oprește tratamentul cu Fedratinib și se administrează imediat tiamină parenterală la doze terapeutice.

*interval normal poate diferi în funcție de metodele utilizate de laborator

Doze omise

Dacă o doză este omisă, următoarea doză programată trebuie luată în ziua următoare. Nu trebuie luate capsule suplimentare pentru a compensa doza uitată.

Mod de administrare

Se recomandă utilizarea profilactică a antiemeticelelor conform practicii locale, în primele 8 săptămâni de tratament, și continuată ulterior după cum este indicat clinic.

Administrarea Fedratinib împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidența evenimentelor de greață și vărsături.

Tratamentul poate fi continuat atât timp cât pacienții obțin beneficii clinice.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care urmează tratament cu ruxolitinib, înainte de începerea tratamentului cu Fedratinib, trebuie să reducă treptat și să oprească ruxolitinib în conformitate cu informațiile de prescriere a ruxolitinibului.

Începerea tratamentului cu Fedratinib nu este recomandată la **pacienții cu un număr inițial de trombocite sub $50 \times 10^9/l$** .

Tratamentul cu Fedratinib nu trebuie inițiat la pacienții cu **deficit de tiamină**, până când concentrațiile de tiamină nu sunt corectate.

Pentru **pacienții cu insuficiență renală severă** (clearance al creatininei [ClCr] 15 ml/min până la 29 ml/min, calculat prin metoda Cockcroft-Gault [C-G]), doza trebuie redusă la 200 mg. Nu se recomandă modificarea dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (ClCr 30 ml/min până la 89 ml/min, calculat prin metoda C-G). Din cauza creșterii potențiale a expunerii, pacienții cu insuficiență renală moderată preexistentă pot necesita monitorizarea siguranței cel puțin o dată pe săptămână și, dacă este necesar, modificarea dozei pe baza reacțiilor adverse.

Farmacocinetica Fedratinib nu a fost evaluată la **pacienții cu insuficiență hepatică severă**. Utilizarea Fedratinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C sau bilirubină totală >3 ori limita superioară a normalului (LSN) și orice creștere aspartat aminotransferazei (AST) trebuie evitată. Nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei la **pacienții vârstnici** (cu vârsta >65 de ani).

În studiile clinice, la doză de 400 mg Fedratinib, cele mai frecvente **reacții adverse** hematologice, și non-hematologice, au fost anemia și trombocitopenia, respectiv diareea, greața și vărsăturile. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost anemia (2,5%) și diareea (1,5%), iar oprirea definitivă a tratamentului din cauza unui eveniment advers, indiferent de cauzalitate, a avut loc la 24% din pacienții cărora li s-a administrat Fedratinib 400 mg.

VI. Monitorizarea tratamentului

Testarea inițială a concentrațiilor de tiamină (vitamina B1), hemoleucogramei complete, profilului hepatic, amilazei/lipazei, azotului ureic sanguin (BUN) și a creatininei trebuie să se efectueze înainte de începerea tratamentului, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice.

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

Se oprește tratamentul cu Fedratinib la latitudinea medicului la recurența toxicității hematologice de gradul 4. Deasemenea, se oprește tratamentul în cazul reapariției unei creșteri de gradul 3 sau peste a ALT sau AST (alanin aminotransferazei), amilază/lipază sau bilirubină și în cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentrațiile de tiamină.

Tratamentul trebuie oprit la pacienții care nu pot tolera o doză de 200 mg Fedratinib o dată pe zi.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se inițiază de care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).”

12. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 331 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

Leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) :

- Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.
- Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL):

- ca tratament de primă linie:
 - în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
 - în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*;
 - în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
 - în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*.

* inclusiv pacienți cu status *IGHV* nemutat

- pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcină¹ ;
- alăptarea;
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.

¹ Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib

IV. TRATAMENT:

Forma de prezentare

Capsule, concentrație 100 mg

Doze

monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg (1 capsulă) de două ori pe zi, administrate oral.

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Mod de administrare

Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.

Ajustarea dozelor

- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentul depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse*

Reacție adversă	Apariția reacției adverse	Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 Sau Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
	A treia	Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg o dată pe zi.
Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinib.

* Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după inițierea tratamentului, la unii dintre pacienții cu LLC tratați cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut > 5000 /mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - nu trebuie administrați concomitent cu acalabrutinib;
- În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu acalabrutinib timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;
 - la pacienții 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 și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;
- La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu acalabrutinib, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât acalabrutinib.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a acalabrutinib cu inhibitori ai pompei de protoni. Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H2 (de exemplu, ranitidină sau famotidină). În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore. În cazul utilizării de antagoniști ai receptorilor histaminergici H2, acalabrutinib trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.
- Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu acalabrutinib.
- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu acalabrutinib și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare) sau non-hematologică;
- Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz;
- Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu acalabrutinib în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei, și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină².

² După o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.”

13. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 332 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 333 cod (L01FX02): DCI GEMTUZUMAB OZOGAMICIN cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 333 cod (L01FX02): DCI GEMTUZUMAB OZOGAMICIN

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

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienti cu varsta de 15 ani si peste, cu leucemie mieloida acuta, CD33 pozitiv.

III. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (dextran 40, zahar, clorura de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic anhidru).

IV. Tratament:

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata a 2 ore. NU trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

DOZE:

Inducție:

Doza recomandată de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este de 3 mg/m² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg), administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Zilele 1, 4 și 7, în asociere cu DNR 60 mg/m² /zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 și AraC 200 mg/m² /zi, administrată prin perfuzie continuă, în Ziua 1 până în Ziua 7. Dacă este necesară o a doua inducție, GEMTUZUMAB OZOGAMICIN nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua terapii de inducție. Exclusiv DNR și AraC trebuie administrate în timpul celui de-al doilea ciclu de inducție, în următoarele doze recomandate: DNR 35 mg/m² /zi în Zilele 1 și 2, iar AraC 1 g/m² la interval de 12 ore, în Ziua 1 până în Ziua 3.

Consolidare:

Pentru pacienții care prezintă remisie completă (RC) ca urmare a inducției, definită ca mai puțin de 5% blaști într-o măduvă normocelulară și un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de $1,0 \times 10^9$ celule/l, cu un număr de trombocite de 100×10^9 /l sau mai mult în sângele periferic, în absența transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m² pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m² la interval de 12 ore, doza fiind administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Ziua 1 până în Ziua 4) și cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN administrat intravenos (3 mg/m² per doză, administrare sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, până la o doză maximă de un flacon de 5 mg în Ziua 1).

Ciclul de tratament	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	daunorubicina	citarabina
Inductie	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Zilele 1, 4 și 7	60 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 3	200 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 7
A 2a inductie (daca este necesar)	-	35 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 3
Ciclul de consolidare 1 ^a	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m ² /zi în Ziua 1	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4
Ciclul de consolidare 2 ^a	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4

^apentru pacienti care prezinta o remisiune completa (RC) dupa inductie

Modificările dozei de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Atenționări:

La pacienții tratați cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN a fost raportată hepatotoxicitate, inclusiv insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol, uneori letală, și boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SSO). La pacienții cu BVO/SSO trebuie întreruptă administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN, iar pacienții trebuie tratați în conformitate cu practica medicală standard.

În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacții legate de perfuzie, inclusiv anafilaxie. Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antihistaminic și acetaminofen (sau paracetamol), cu 1 oră înainte de administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN. Perfuzia trebuie întreruptă imediat la pacienții la care apar reacții adverse severe, în special dispnee, bronhospasm sau hipotensiune arterială semnificativă clinic. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în mod serios la pacienții care dezvoltă semne sau simptome de anafilaxie, inclusiv simptome respiratorii severe sau hipotensiune arterială semnificativă clinic.

VI. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.”

14. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 333 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost volum):

Mogamulizumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică

II. DIAGNOSTIC:

Diagnosticul și clasificarea leucemiilor cu plasmocite (*plasma cell leukemia*, PLC) trebuie să se bazeze întotdeauna pe o combinație de date clinice, histologice, imunofenotipice și genetice. În anumite cazuri, punerea în evidență a receptorilor celulelor T clonale sau identificarea modificărilor genetice de tip rearanjare a genelor pentru imunoglobuline în leziunea cutanată sau sângele periferic, pot fi valoroase pentru diagnostic. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice și histopatologice rămân factorii decisivi, cei mai importanți pentru planificarea tratamentului. PLC trebuie clasificate în funcție de criteriile din clasificarea revizuită a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2017

În toate cazurile trebuie efectuată o stadializare adecvată pentru a exclude prezența unei boli extracutanate. Citometria în flux a probei din sângele periferic este de obicei recomandată în toate stadiile MF. Cu toate acestea, este discutabil dacă aceasta este justificată la pacienții fără suspiciune de SS.

Tomografia computerizată (CT) și/sau tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) sunt opționale în stadiul incipient al MF.

Recomandări pentru evaluarea stadializării la pacienții cu MF/SS - Limfoame cutanate primare:

Ghidul ESMO de practică clinică

Examen fizic complet, inclusiv:

- Determinarea tipului de leziuni cutanate
- Identificarea tuturor adenopatiilor palpabile, în special a ganglionilor cu diametrul cel mai mare de 1,5 cm sau a celor fermi, cu contur neregulat, grupați sau fișci.
- Identificarea oricăror organomegalii prezente

Biopsie cutanată

- Din zona cu indurația cea mai mare dacă se prelevează o singură biopsie
- Examen histopatologic și imunofenotipare de rutină
- Evaluarea rearanjării genetice a clonelor receptorilor celulelor T (TCR) (opțional)

Analize de sânge

- Hemoleucogramă completă cu analiză celulară diferențială, teste ale funcției hepatice, LDH, teste complete de biochimie
- Rearanjările genei TCR și corelația cu orice clonă de la nivel cutanat (opțional)
- Identificarea limfocitelor anormale fie prin numărarea celulelor Sézary cu determinarea numărului absolut de celule Sézary și/sau prin citometrie în flux (inclusiv CD4/CD7– sau CD4/CD26) (opțional)

Teste radiologice

- CT torace, abdomen și pelvis; ± FDG-PET (opțional la pacienții cu MF în stadiu incipient)

Biopsia ganglionilor limfatici

- Biopsie excizională la pacienții cu un ganglion limfatic cu diametrul de 1,5 cm și/sau cu ganglioni fermi, cu contur neregulat, grupați sau ficși
- Evaluări histologice, imunochimice și de rearanjare a genei TCR de rutină

III. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienți adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică
- Pacienții cu MF sau SS în stadiul IB–IVB³ confirmate histologic, recidivate sau refractare
- Status de performanță ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1 sau 0 și funcție hematologică, hepatică și renală adecvată
- Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B înainte de instituirea tratamentului cu mogamulizumab

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Transformarea celulelor mari (**large cell transformation, LCT**)
- Status de performanță ECOG >1 și funcție hematologică, hepatică și renală inadecvată
- Metastaze la nivelul sistemului nervos central, boli autoimune active, afecțiuni intercurentă necontrolată semnificativă clinic și istoric de transplant alogen

V. TRATAMENT:

DOZE:

Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de cel puțin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în Zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Mogamulizumab trebuie administrat în interval de 2 zile față de ziua programată. Dacă o doză este omisă mai mult de 2 zile, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil, după care schema de tratament se reia cu administrarea dozelor respectând noile zile programate.

Pentru prima perfuzie cu Mogamulizumab se recomandă pre-medicație cu un antipiretic și un antihistaminic. Dacă apare o reacție la perfuzie, administrați pre-medicația și pentru perfuziile ulterioare cu Mogamulizumab

MODIFICAREA DOZEI:

În cazul unei erupții cutanate tranzitorii (asociate cu medicamentul) de grad 2 sau 3 (moderată sau severă), tratamentul cu mogamulizumab trebuie întrerupt, iar erupția cutanată trebuie tratată corespunzător până la ameliorarea la grad 1 sau mai puțin (severitate ușoară), moment în care tratamentul cu mogamulizumab poate fi reluat.

Administrarea Mogamulizumab trebuie să fie întreruptă definitiv în cazul unei erupții cutanate care pune viața pacientului în pericol (de gradul 4).

Perfuzia cu Mogamulizumab trebuie întreruptă temporar în cazul reacțiilor ușoare până la moderate (gradele 1-3) asociate cu perfuzia, iar simptomele trebuie tratate. Viteza perfuziei trebuie redusă cu cel puțin 50% atunci când se reia perfuzia, după remisia simptomelor. Dacă reacția apare din nou, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei.

Administrarea Mogamulizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul unei reacții asociate cu perfuzia care pune viața în pericol (de gradul 4)

DURATA TRATAMENTULUI:

Tratamentul cu mogamulizumab continuă până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

- Dacă pacientul prezintă răspuns global complet (RC), acesta poate continua tratamentul până la apariția unei toxicități inacceptabile sau până la progresia bolii, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- Evaluările de eficacitate se vor baza pe răspunsul la tratament (răspuns parțial [RP] sau mai bun)
- Răspunsul global va fi evaluat pe baza răspunsurilor din fiecare compartiment (cutanat, sangvin, limfatic, visceral)⁴

Scorul global compus

Scorul global	Definiție	Cutanat	Ganglioni limfatici	Organe interne	Sânge
RC	Disparația completă a tuturor dovezilor clinice de prezență a bolii	RC	Toate categoriile prezintă RC/NI		
RP	Regresia bolii măsurabile	RC	RC/NI nu este prezent în toate categoriile și nicio categorie nu prezintă BP		
		RP	Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, cel puțin una prezintă RC sau RP		
BS	Incapacitatea de a obține RC, RP; fără BP	RP	Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, niciuna nu prezintă RC sau RP		
		BS	RC/NI, RP, BS prezente la oricare dintre categorii și nicio categorie nu prezintă BP		
BP	Boală progresivă	Progresia bolii în orice categorie			
Recidivă	Reapariția bolii la pacienți cu RC anterior	Recidivă în orice categorie			

Abrevieri în tabel: BP = progresia bolii; BS = boală stabilă; NI = noni-involved (fără implicare); RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Pacienții cărora li se administrează mogamulizumab pot prezenta erupții cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele pot fi severe și/sau grave.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea simptomelor sau a semnelor care sugerează sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET). Dacă apar aceste semne sau simptome, administrarea Mogamulizumab trebuie întreruptă, iar tratamentul nu trebuie reluat decât dacă se exclude diagnosticul de SSJ sau NET, iar reacția cutanată tranzitorie se remite până la gradul 1 sau mai puțin. Dacă apare SSJ/NET, trebuie să se administreze terapia medicamentoasă adecvată. La pacienții tratați cu mogamulizumab au fost observate reacții acute asociate cu perfuzia. Reacțiile asociate cu perfuzia au fost preponderent de gravitate ușoară până la moderată, cu toate că au existat puține raportări de reacții severe (gradul 3). Cele mai multe reacții asociate cu perfuzia apar în timpul primei perfuzii sau la scurt timp după aceasta (toate în interval de 24 de ore de la administrare), iar incidența scade pe parcursul tratamentelor ulterioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul perfuziei și după aceasta. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă imediat și definitiv și trebuie să se administreze terapia medicamentoasă corespunzătoare.

Pacienții cu MF sau SS tratați cu mogamulizumab sunt expuși unui risc crescut de infecții grave și/sau reactivare virală. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de infecție și trebuie tratați prompt.

A fost raportat un risc mai mare de complicații după transplant dacă mogamulizumab este administrat cu puțin timp înainte de TCSH (într-un interval de aproximativ 50 de zile).

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat mogamulizumab. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, prin teste de laborator și teste clinice adecvate pentru evaluarea statusului electrolitic, ale hidratării și ale funcției renale, în special în prima lună de tratament, în conformitate cu cele mai bune practici medicale .

Pacienții care au factori de risc asociați cu boala cardiacă trebuie monitorizați și trebuie luate măsuri de precauție corespunzătoare.

VII PRESCRIPTORI:

Tratamentul trebuie instituit și supravegheat de medici în specialitatea hematologie și oncohematologie cu experiență în tratamentul afecțiunilor oncologice și trebuie administrat numai de profesioniști din domeniul sănătății, într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare.”

15. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 334 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM

I. Definiția afecțiunii

Migrena este una dintre cele mai debilitante boli neurologice la nivel mondial. Migrena se manifestă clinic ca atacuri recurente de cefalee cu o localizare hemicranică, asociată cu semne vegetative ce afectează calitatea vieții pacienților.

La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoțită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă. Mai mult, o minoritate dintre cei afectați dezvoltă migrenă cronică, în care atacurile devin foarte frecvente.

Criteriile de diagnostic ale migrenei sunt definite de către ICHD-3 “The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia 2018, 38 (1); 1- 211”).

Migrena episodică (ME) se caracterizează prin dureri de cap care apar în mai puțin de 15 zile pe lună. **Migrena cronică (MC)** este definită ca „dureri de cap pe cel puțin 15 zile pe lună timp de cel puțin 3 luni, cu caracteristicile migrenei pe cel puțin 8 zile pe lună”.

II. Indicația (face obiectul unui contract cost volum):

Galcanezumab este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

III. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză inițială.

Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

IV. Criterii de includere a pacienților în tratament

Pacienți adulți care au cel puțin 4 zile de migrenă pe luna

Conform recomandărilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacienții cu migrenă episodică sau cronică, care au indicație de medicație de prevenție se recomandă utilizarea anticorpilor monoclonali (mab) care vizează calcitonin gene related peptid (CGRP) anti-CGPR ca medicație de primă intenție, clasa terapeutică din care face parte galcanezumab.

V. Criterii de excludere a pacienților din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Lipsa răspunsului la tratament

VI. Evaluarea tratamentului

Beneficiul terapeutic trebuie evaluat la 3 luni de la inițierea tratamentului. Orice decizie de a continua tratamentul ar trebui luată individual, în funcție de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea necesității de a continua tratamentul cu regularitate.

VII. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice

Dacă medicul curant consideră necesar tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fara intrerupere.

- In cazul pacientilor cu migrenă care întrerup tratamentul, se poate reincepe tratamentul cu galcanezumab dacă migrena se agravează după oprirea medicatiei cu galcanezumab
- In cazul pacientilor cu migrenă și utilizarea excesivă a medicamentelor - Medication overuse (MO), recomandarile EHF 2022 sugereaza oferirea galcanezumab

VIII. Prescriptori: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea neurologie.”

16. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie.

Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g)/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptapurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC.

Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eșec la tratament standard, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Colită ulcerativă activă severă la copii între 6 și 17 ani, cu extensie cel puțin E2, aflați în eșec terapeutic la terapia standard - indicație doar pentru influximab.

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru influximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la severe active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn
 - copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn
- Infliximab - original și biosimilar
 - la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.
 - NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)** - se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere
- Vedolizumab
 - La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni.- în b. Crohn și colită ulcerativă.
 - pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
 - În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)
- Ustekinumab
 - Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
 - Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- Tofacitinib

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9g/dl

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă
- **Infliximab cu administrare subcutană** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
 - **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
 - În schema de menținere *switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)* la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv)
 - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni
 - Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos
 - În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial, ulterior se continuă cu administrarea regimului original.
 - Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
 - Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
- **Adalimumab**, (original și biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.
- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.
 - Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
 - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
 - Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
 - La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de

câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea compliancei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.
Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.
 - Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
 - Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.

- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro
Adresa Centrului pentru relații cu publicul este: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78, e-mail: concursurifp@ramo.ro, convocariaga@ramo.ro
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

